

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBMASİF PULMONER TROMBOEMBOLİZM OLGULARDA  
SİSİTÖRİK FONKSİYONUNU SAĞLAM  
BİR NİTRİT ÜRETİMİ VE KARDİYAK TROPONİN  
TANIMLAMA

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Burcak ÇOKUN

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Gamze KIRKIL

ELAZI  
2008

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. rfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

.....

Prof. Dr. M. Hamdi MUZ

Gö üs Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

Yrd.Doç.Dr. Gamze KIRKIL.....

Danı man

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

## TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince de erli katkılarını esirgemeyen hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, Ana Bilim Dalı di er ö retim üyeleri, Doç. Dr. Figen DEVEC 'ye, Doç. Dr. Teyfik TURGUT'a, tezimin hazırlanmasında, çalı malarımın her a amasında de erli katkı ve yardımlarından dolayı tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr Gamze KIRKIL'a ve birlikte çalı tı ım ara tırma görevlisi doktor arkadaş larıma, hem ire ve personellerimize te ekkür ederim.

## ÖZET

Pulmoner tromboembolili (PTE) hastalarda prognozu belirlemede ve tedavi seçiminde sağ ventrikül disfonksiyonunun (RVD) tespiti çok önemlidir. RVD tanısı genel olarak ekokardiyografi (EKO) bulguları ile konur. Son çalışmalar, kardiyak biyomarkırlar olan kardiyak troponin I (cTnI) ve beyin natriüretik peptid (BNP) serum seviyeleri ölçümünün RVD'yi tespit edebileceğini önerebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; submasif PTE'li olgularda RVD'yi tespit etmede BNP ve cTnI serum seviyelerinin tanı değerini araştırmaktır.

Çalışmamıza PTE tanısı olan 50 hasta alındı. Muhtemel RVD'yi tespit etmek amacıyla ilavetü bütünü hastalara EKO yapıldı, yine ilavetü serum BNP ve cTnI düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya alınan hastaların %52'sinde EKO ile RVD saptandı. %44'ünde BNP ve %10'unda cTnI yüksek tespit edildi. BNP düzeyi RVD (+) hastaların %73'ünde ve RVD (-) hastaların %12'sinde yüksek saptandı. cTnI seviyesi RVD (+) hastaların %11'inde ve RVD (-) hastaların %8'inde yüksek tespit edildi. BNP seviyeleri, RVD (+) grupta, RVD (-) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu. Grupların cTnI seviyeleri karşılaştırıldığında ise 3 grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç olarak, artmış BNP düzeyinin RVD için bir belirteç olabileceği, BNP seviyesi yüksek hastaların yakından takip edilmesi gerektiği ve trombolitik tedavi açısından değerlendirilebileceğidü ünlüdür.

**Anahtar kelimeler:** Akut pulmoner tromboemboli, sağ ventrikül disfonksiyonu, kardiyak biyomarkırlar

# **The Diagnostic Values of Brain Natriuretic Peptid and Cardiac Troponin for Determining The Right Ventricule Dysfunction in Patients with Submassive Pulmomary Thromboembolism**

## **ABSTRACT**

Determinig the right ventricule dysfunction (RVD) in pulmonary thromboembolism (PTE) is very important for prognosis and treatment option. RVD is usually diagnosed by echocardiographic findings. Recent studies have suggested that the measurement of levels of serum levels of cardiac troponin I (cTnI) and brain natriuretic peptid (BNP) which cardiac biomarkers can define RVD.

The aim of this study is evaluating the diagnostic value of BNP, cTnI serum levels for determining RVD in patients with submassive PTE.

Fifty patients with definitive diagnosis of PTE is included in the study. For determining a probable RVD, echocardiography is applied to them. Serum BNP, cTnI levels were measured during admission.

Fifty-two of the patients included in the study, RVD were detected with EKO. In 44% of the patients high levels of BNP and 10% of the patients high l cTnI were found respectively. High levels of BNP was found in %73 of patients with RVD (+) and in %12 of patients with RVD (-). High levels of cTnI was found in %12 of patients with RVD (+) and in %8 of patients with RVD (-). BNP levels were significantly high in patients with RVD (+) when compared with RVD (-), and control group. When cTnI levels of groups are compared no significant difference was observed.

In conclusion, it is suggested that high levels of BNP can be thought as a marker for RVD, patients who have high levels of BNP can be followed closely, and determined for thrombolytic therapy.

**Key words:** Acute pulmonary tromboembolism, right ventricule dysfuncti on, cardiac biomarkers

## Ç NDEK LER

<b>DEKANLIK ONAYI</b> .....	<b>ii</b>
<b>TE EKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>Ç NDEK LER</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>1.G R</b> .....	<b>1</b>
1.1.Tanım .....	1
1.2. Epidemiyoloji .....	1
1.3. Etyoloji ve risk faktörleri .....	2
1.4. Patofizyoloji .....	4
1.4.1. Pulmoner vasküler yatakta ortaya çıkan humoral maddeler ve etkileri .....	4
1.4.2. Pulmoner dola ımdaki fizyopatolojik de i iklikler .....	4
1.4.3. PTE geli imini takiben akci er parankiminde meydana gelen fizyopatolojik de i iklikler .....	5
1.4.5. PTE'de kardiyovasküler sistemde geli en patofizyolojik de i iklikler .....	6
1.5. Tanı .....	8
1.5.1. Klinik semptom ve bulgular .....	8
1.5.2. PTE klinik olasılıklarının de erlendirilmesi .....	9
1.5.3. Laboratuvar bulguları .....	11
1.5.3.1 Arter kan gazları .....	11
1.5.3.2 D-Dimer .....	11
1.5.4. Elektrokardiografi .....	12
1.5.5. Ekokardiyografi.....	12
1.5.6. PTE tanısında görüntüleme yöntemleri .....	13
1.5.6.1. Direkt Gö üs Röntgenogramı .....	13
1.5.6.2. Bilgisayarlı Tomografi .....	13

1.5.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	14
1.5.6.4. Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi .....	15
1.5.6.5. Pulmoner Anjiyografi .....	16
1.6.Tedavi.....	18
1.6.1. Medikal tedavi;.....	18
1.6.1.1. Unfraksiyone Heparin .....	19
1.6.1.2. Düşük molekül ağırlıklı heparin .....	20
1.6.1.3. Oral antikoagülanlar.....	21
1.6.2. Cerrahi Tedavi.....	24
1.6.2.1. Embolektomi .....	24
1.6.2.2.Vena kava'ya filtre yerleştirilmesi .....	25
1.7. Pulmoner Tromboembolide Prognoz .....	25
1.8. Kardiyak Biomarkerler.....	26
1.8.1. Kardiyak troponinler .....	26
1.8.2. Beyin natriüretik peptid .....	30
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
2.1. Kardiyak biomarkerların ölçümü .....	32
2.2. Sağ ventrikül disfonksiyonunun tespiti .....	33
2.3. Statistiksiz analiz .....	33
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>39</b>
<b>5. KAYNAKLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZGEÇM .....</b>	<b>64</b>

## TABLÖLAR

**Tablo 1.** PTE risk faktörleri

**Tablo 2.** Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

**Tablo 3.** Geneva kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

**Tablo 4.** Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi

**Tablo 5.** ICOPER çalı masında PTE'de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri

**Tablo 6.** Troponin yüksekli inin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları

**Tablo 7.** Çalı maya alınan hastaların semptomları

**Tablo 8.** Çalı maya alınan RVD (+) hastaların EKO bulguları

**Tablo 9.** Çalı maya alınan hastaların ve kontrol grubunun kardiyak biomarker düzeyleri

**Tablo 10.** Çalı maya alınan RVD (+) ve RVD (-) hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları

**Tablo 11.** RVD'nu tanımlamada BNP ve cTnI'nın sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif de erleri



## KISALTMALAR

- ACA:** Antikardiolipin antikor  
**AT III:** Antitrombin III  
**aPTT:** Aktif parsiyel tromboplastin zamanı  
**ANP:** Atrial natriüretik peptid  
**AMI:** Akut miyokard infarktüsü  
**AKG:** Arter kan gazı  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**BNP:** Beyin natriüretik peptid  
**CNP:** C tip natriüretik peptid  
**cTn:** Kardiyak troponin  
**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin  
**DVT:** Derin ven trombozu  
**DGR:** Direkt göğüs röntgenogramı  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**H T:** Heparinle indüklenen trombositopeni  
**INR:** Uluslararası normalize edilmiş oran  
**ICOPER:** International Cooperative Pulmonary Embolism Registry  
**KPH:** Kronik pulmoner hipertansiyon  
**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği  
**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**KAH:** Koroner arter hastalığı  
**LV:** Sol ventrikül  
**LAC:** Lupus antikoagülan antikorları  
**MRA:** Manyetik rezonans anjiyografi  
**MR:** Manyetik rezonans  
**PIOPED:** Prospective Investigation of Pulmonary Embolism

**PAF:** Platelet aktive edici faktör  
**PDGF:** Plateletten salgılanan büyüme faktörü  
**PGI2:** Prostogladin I2  
**PVR:** Pulmoner vasküler direnç  
**PTE:** Pulmoner Tromboembolizm  
**PAH:** Pulmoner arteryel hipertansiyon  
**PAB:** Pulmoner arter basıncı  
**PaO2:** Parsiyel arteryel oksijen basıncı  
**PaCO2:** Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı  
**P(A-a)O2:** Alveolo-arteriyel oksijen farkı  
**PT:** Protrombin zamanı  
**RVD:** Sağ ventrikül disfoksasyonu  
**RV:** Sağ ventrikül  
**rt-PA:** Doku plazminojen aktivatörü  
**SIRS:** Sistemik inflamatuvar cevap sendromu  
**SK:** Streptokinaz  
**USG:** Ultrasonografi  
**UFH:** Fraksiyone olmayan heparin  
**UK:** Ürokinaz  
**VTE:** Venöz tromboembolizm  
**V/Q:** Ventilasyon/perfüzyon  
**VC :** Vena cava inferior

## 1.G R

### 1.1.Tanım

PTE; pıhtı/pıhtıların sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yata a göçünü ifade eden, sık olu an, ancak güç te his edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). PTE geçiren ve ya ayan hastaların yakla ık 2/3'ünde do ru tanı konulamama ktadır. PTE geçiren ve tanı konulamamı olan bu hastalarda mortalite oranı %30'lara ula maktadır. PTE tanısı do ru olarak konulup uygun tedavi yapıldı ında bu oran %3'e kadar dü ebilmektedir (2). Bu nedenle, doktorların ve koruyucu sa lık hizmeti planlayıcılarının PTE'nin epidemiyolojisi, patofizyolojisi, tanısı, tedavisi ve korunma stratejilerindeki hızlı geli meleri bilmeleri gerekmektedir.

### 1.2. Epidemiyoloji

PTE'nin kapsamlı insidansını ve mortalitesini gerçek anlamda saptamak, k linik tanının son derece güvenilir olması, birçok olgunun asemptomatik olması, de i ik profilaksi metodlarının uygulanması, otopsi sıklı ının az olması ve ölüm belgelerinin genellikle hatalı olması nedenleri ile zordur. Bununla birlikte, ABD'de medikal kayıtlarından yapılan ve 25 yılı kapsayan bir çalı mada semptomatik venöz tromboemboli (VTE) insidansının yakla ık 117/100.000 (48/100.000 derin ven trombozu (DVT), 69/100.000 PTE) oldu u bildirilmektedir (3). PTE, myokard infarktüsün (MI)'den sonra en sık görülen kardivasküler has talıktır. MI ve inmeden sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir (4).

PTE insidansı bölgesel ve ırksal farklılıklar göstermektedir. PTE ABD ve Avrupa'da yaygın olmasına kar ın, Asya ve Afrika gibi dünyanın di er bölgelerinde daha az sıklıkla görülmektedir. Batı Afrika'da yapılan bir çalı mada aynı bölgede ya ayan Avrupa'lılar arasında PTE insidansı 88/100.000 iken, Afrika'lı yerliler arasında 9,5/100.000 olarak tespit edilmi tir (5).

Ya ın artması ile PTE insidansındaki artı , ya ile PTE 'nin gerçek risk faktörleri (kanser, kalp yetmezli i, cerrahi, immobilizasyon v.s.) arasındaki ili kiyi açık bir e kilde göstermektedir.

Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) çalı masında, erkeklerde PTE riskinin kadınlardan daha fazla oldu u gösterilmi tir. PTE vakalarının 50 ya a kadar erkeklerde fazla oldu u, 70 ya ından sonra kadınlarda fazla oldu u gösterilmi tir (6). PTE'nin gerçek sıklı ı tam olarak tespit edilememesine ra men, özel risk gruplarındaki insidansı tespit etmek mümkün dür. PTE riski, cerrahi serilerde anestezinin süresi, geçirilmi PTE ve kanser varlı ı ile hızlı bir ekilde artmaktadır. insidans, spinal kord hasarı bulunan ve travmayı takiben acil cerrahi yapılan hastalarda en yüksektir (7). PTE, solunum ve kardiyovasküler hastalıklarda (kalp yetmezli i, geri dönü ümsüz havayolu hastalıkları v.s) inme ve di er nörolojik hastalıklar nedeni ile olan immobilizasyonu olanlarda da sık görülmektedir (8).

Bu konuda ölkemizden veriler oldukça yetersizdir. Sa lık Bakanlı ı'na 19 75 yılına kadar hiç veri bildirilmemi tir. 1975–1994 yılları arasında PTE'ye ba lı ölen ki ilerin sayısı zaman içerisinde dalgalanmalar göstermi , 1975'de 115 olan ölüm sayısı 1994'de 386'ya ula mı tır (9).

### **1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri**

Yapılan 12 postmortem çalı manın meta-analizinde, PTE vakalarının %75'inin klinisyenlerce atlandı ı belirtilmektedir (10). Bu vakaların atlanmaması için hastalı a yol açan risk faktörlerinin bilinmesi son derece önemlidir.

Klinik olarak, ortaya çıkan PTE'lerin %90'ı alt t ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal DVT'li olguların da %50'den fazlasında PTE geli mektedir (11). Bu iki durumun risk faktörleri genellikle aynıdır. Her iki antite arasında kuvvetli ili ki bulunması nedeni ile PTE ve DVT, VTE olarak tek bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir.

Risk faktörleri, yakla ık 150 yıl önce, Rudolf Virchow tarafından tanımlanan ve “Virchow Triadı” olarak bilinen 3 ana olay ile açıklanmaktadır . Bunlar;

- 1- Staz,
- 2- Damar duvarı hasarı,
- 3- Koagülasyon bozukluklarıdır (12).

Günümüzde bu triada 4. bir komponent olarak “azalmı fi bronilitik aktivite”nin eklenmesi gerekti i belirtilmektedir ( 13).

VTE için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmı ) olarak ayrılmı tır (Tablo 1) (14).

**Tablo 1.** PTE risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Sonradan geli en risk faktörleri
Antitrombin III eksikli i	Travma/Cerrahi
Konjenital disfibrijojenemi	Stroke
Trombofili	mmobilizasyon
Hipersisteinemi	leri ya
Antikardiyolipin antikorları	VTE öyküsü
Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalı ı	Obezite
Protrombin 20210A mutasyonu	Malignensi ± Kemoterapi
Protein C ve S eksikli i	Kalp yetmezli i
Aktive protein C resistansı (Faktör V Leiden)	Hipertansiyon
Plazminojen eksikli i	Kronik obstrüktif akci er hastalı ı
Displazminojenemi	Diabetes mellitus
Faktör VII eksikli i	Santral venöz kateter
	Kronik venöz yetersizlik
	Sigara içimi
	Gebelik/Puerperium
	Oral kontraseptifler
	/hormon preparatları
	Lupus antikoagulanları
	Prostetik yüzeyler
	Uzun süreli seyahat
	Chron Hastalı ı
	Nefrotik sendrom
	Hipervisköz durumlar

## 1.4. Patofizyoloji

Venöz yataktan kalkan trombüs akci ere ula nca, birçok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyolojik ve klinik etki ler u faktörlere ba lıdır;

1- Tıkanan pulmoner arter yata mın geni li i,

2- Tromboembolinin akci erde olu turaca ı sekonder de i ik likler: Lokal olarak nörohümöral maddelerin salınımı, reseptörler aracılı ı ile refleks nöral mekanizmanın ilerleyerek akci er ve dola ımı etkilemeleri,

3- Hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi (15).

### 1.4.1. Pulmoner vasküler yatakta ortaya çıkan humoral maddeler ve etkileri

PTE geli ti inde salınan serotonin, ara idonikasin metabolitleri, peptidolökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF), plateletten salgılanan büyüme faktörü (PDGF) gibi maddeler vazokonstriktör etkili, özellikle endotelden salınan prostasiklin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ve nitrik oksit ise vazodilatör etkilidir. Serotonin dahil vazoaktif-vazokonstriktör maddeler pulmoner vasküler yatakta daralma yaparak hem pulmoner vasküler direnç (PVD)'nin artmasına katkıda bulunurlar, hem de pulmoner yatakta dola ımı kısarak ventilasyonun devam etti i alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümöral maddeler aynı zamanda damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunurlar (15).

### 1.4.2. Pulmoner dola ımdaki fizyopatolojik de i ik likler

Olu an PVD artı mın fizyopatolojik sonuçları trombüsle tıkanan yata mın geni li ine ve önceki kalp-akci er fonksiyonlarının rezervine ba lıdır. E er trombüs boyutu küçük ve alttaki kalp akci er fonksiyonları normal ise, hastanın kalp ve akci erinde belirgin bir fizyopatolojik de i iklik ve dolayısı ile klinik düzensizlik olmaz. Normal ki ilerde tıkanan damar yata mın geni li i ile pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) arasında bir ili ki varken, önceden kardiyopulmoner hastalı ı

olanlarda trombus genli i ile geli en pulmoner arter basınç (PAB) yüksekli i arasında uyumsuzluk vardır. Önceki kalp-akci er hastalıklarına ba lı PAB zaten yüksek olan hastalarda, küçük boyutta trombuslar bile PAH'ın ciddi boyutlara ulaşmasına yol açabilir.

Sa lıklı ki ilerde pulmoner arter yata mın %20'sinin tıkanı ı PTE'lerde, pulmoner arteryel geni leme ve yeni akım alanlarının açılımı ile PAB normale yakın sınırlarda tutulmaya çalı ılır. Sa ventrikülden atılan kan hacmi (stroke volume) ve kalp atım hızı artırılarak da kardiyak kan atım hacmi normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arteryel yata mın %30-40'ının tıkanı ı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yetersiz kalır ve bu hastalarda PVD artı ı sebebiyle sa kalpte de orta derecede basınç artı ı olur.

Pulmoner arteryel yata mın %50'sinden fazlasının trombus ile aniden tıkanı ı sa lıklı ki ilerde, ortalama PAB kolaylıkla 30-40 mmHg'yi geçebilir; olu an ani PVD ve PAB artı ı, sa ventrikül dilatasyonuna, böylece kardiyak kan atım hacminde dü meye ve sistemik hipotansiyon geli mesine yol açabilir ( 15).

#### **1.4.3. PTE geli imini takiben akci er parankiminde meydana gelen fizyopatolojik de i iklikler**

1- Tıkanan damar yata mın besledi i akci er dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam etti inden "alveolar ölü bo luk alanı" do ar ve buralarda alveolar ölü bo luk ventilasyonu geli ir.

2- Nedeni tam belli olmamakla birlikte hipokseminin de katkıda bulundu u bir hiperventilasyon geli ir. Gerek hiperventilasyon ve gerek ölü bo luk ventilasyonu sonucu alveolar hipokapni geli ir. Alveollerde olu an hipokapni ve kesilen pulmoner dola m nedeni ile tıkanan yerin distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveolar kollaps e ilimi geli ir.

3- Tromboembolizmi takiben bir müddet sonra tıkanan yerin distalindeki alveollerde sürfaktan yapımı azalarak alveoler kollaps ve alveoler ödeme yol açar. Ventilasyon alanlarının kaybı ile V/Q dengesinin bozuldu u akci er alanları ortaya çıkar.

4- V/Q dengesizli inin oldu u alanlar yaygın ise akci er total difüzyonunda da azalma olabilir.

Sonuçta akci erlerde dinamik komplians azalırken hasta hiperventile ve hipoksemiktir. Alveolo-arteryel oksijen farkı artmı olup hipokapnisi vardır. PTE sırasında irritan ve juxtakapillar reseptörler, nedeni tam bilinmeyen bir ekilde uyarı olarak vagus siniri ile olu turulan refleks yolla hiperventilasyona katkıda bulunurlar (15).

#### **1.4.4. PTE'de hipoksemi geli imi**

PTE'li hastaların en az %80'i hipoksemiktir. Bu hastalarda hipoksemi geli im mekanizmaları;

1- Geli en bronkokonstrüksiyon sonucu V/Q deng esizli inden sorumlu olan alanlar,

2- Azalan kardiak kan akım hacmi nedeni ile arteryel -venöz oksijen farkında artma (miks venöz karı ımın artması ile miks v enöz oksijen içeri inde azalma),

3- ant geli imi; hem ventilasyonun atelektazi ve ödem nedeni ile kayboldu u alanlarda geli ir, hem de artan PAB ile önceden var olan pulmoner arteriyel -venöz anastomozların açılması ile olur. Hatta ileri olgularda foraman ovale bile açılabilir ve anta katkıda bulunabilir.

4- Diffüzyon yetene inde genel bir azalma (15).

#### **1.4.5. PTE'de kardiyovasküler sistemde geli en patofizyolojik de i iklikler**

PTE kardiyovasküler sistemde oldukça kompleks patofizyolojik de i ik likler meydana getirir. Kardiyovasküler açıdan PTE tanısı en kolay diffüz sa ventrikül hipokinezisinin EKO ile saptanması ile konur.

Venöz embolik olayın geli tirdi i fizyolojik bozukluklar temel olarak pulmoner arter yata ımın toplam kesit sathında olu an tıkanmanın oranına dayanır. Ayrıca, pulmoner ya da kardiyovasküler hastalık da varsa, tıkanmanın olu turdu u arter kesit alanı az da olsa fizyopatolojik de i iklikler çok daha ciddi sonuçlar



do uracaktır. Masif pulmoner tromboembolizmin aksine, normal ki ilerde olu an submasif emboliler gerçekte ip kalp debisinde beklenmedik artmalara neden olabilirler.

Kardiyopulmoner hastalı ı olmayan ki i llerde kardiyovasküler yata ın % 25-30 oranında tıkanıklı ı pulmoner arter basın cında orta derecede bir artma yapar. Bu olgularda vasküler obstrüksiyonun artması ile hipoksemi a ırla ır, vazokonstrüksiyon stimüle edilir ve bu durum PAB daha da artmasına neden olur. Pulmoner arter yata ında % 50'den fazla daralma ortalama PAB 30 mmHg'nın üstüne çıkarır. Pulmoner dola ımdaki obstrüksiyon pulmoner vasküler yata ın % 75'ini a arsa, sa ventrikül 50 mmHg'den çok fazla sistolik basınç olu turmak zorundadır. Bunun sonucu olarak pulmoner perfüzyonu korumak için ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'yi a ar.

Pulmoner tromboembolizm sonucundaki ani PAB yükselmesi sa ventrikül afterload'unu iddetle artırır. Bu yükte sa ventrikül duvar basıncını artırır, sonunda sa ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu geli ir. Sa ventrikül dilate olurken, interventriküler septum sol ventriküle do ru kayar. Bu durum perikard içindeki ventriküllerden özellikle sol ventrikülün dolu unu güçle tirir (perikardial constraint). Ayrıca, sa ventrikül kontraktıl disfonksiyonu sa ventrikül debisinin azalmasına neden olur. Böylece sol ventrikül preload'u azalır. Sa ventrikül geni ledikçe sa atriyumda dökülen koroner venlerde venöz basınç artar, sol ventrikül diyastolik geni lemesi ise zorla ır.

Sol ventrikül preload'undaki azalma interventriküler septumun sol ventriküle do ru daha da kaymasına neden olur. Böylece sol ventrikülün tam dolamaması hem sistemik kalp debisini, hem de basıncını dü ürür. Olu an bu tablo koroner perfüzyonu bozarak myokarda iskemi yapar. Masif pulmoner tromboembolizmi takiben olu an sa ventrikül duvar tansiyonundaki ve oksijen talebindeki ciddi artma iskemi ile sonuçlanır. Bu tablo ilerleyecidir ve perfüzyon sa lanamaz ise sa ventrikül l infarktüsü sonunda ok ve ölüm görülebilir

## 1.5. Tanı

### 1.5.1. Klinik semptom ve bulgular

Klinik bulgular, embolinin büyüklüğüne (masif/submasif), sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyonun hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayanlarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral aırısı sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük, distal pulmoner sistemde lokalize olduğunu göstermektedir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden major PTE lehine bulgulardır (16).

PTE'de görülebilecek klinik tablolar;

1-Masif PTE: akciğerde fazla lobar arterin tıkanması sonucu oluşur. Vasküler yatağın %70'inden fazlası tıkanmıştır. PAB akut olarak yükselerek 40-45 mmHg'nin üzerine çıkar ve akut RVD gelişir. Mortalitenin en yüksek olduğu (yaklaşık %33) klinik formudur. Klinik olarak dispne, presenkop/senkop, göğüs ağrısı ve anksiyete izlenir. Muayenede cilt nemli ve soğuktur. Kardiyojenik ödem bulguları, takipne ve inspiratuar raller mevcuttur.

2-Submasif PTE: Damar yatağındaki tıkanma %50'nin altındadır. En sık karılaşılabilir form olmasına karşın tanınması en zor olan klinik formdur. Klinik belirtiler oldukça sili ve hemodinami stabildir. Klinikte açıklanamayan dispne, takipne ve taşikardi mevcuttur.

3- Akciğer infarktüsü: Akciğer parankimi, hava yolları, pulmoner dolaşım ve broniyal dolaşım oksijenlenir. Bu üç oksijen kaynağından ikisinde sorun olduğu zaman akciğer infarktüsü gelişir. Bu nedenle infarkt, genellikle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda daha sık görülür. Klinik olarak dispne, plöretik tipde yan ağrısı ve hemoptizi izlenebilir. Muayenede ateş, frotman, plevra sıvısı ve inspiratuar raller mevcuttur.

4- Tekrarlayan Emboliler: o unlukla alt ekstremitelerdeki venöz trombozlardan atılan küçük minör emboliler sonucu olur. Kronik progressif dispne ve egzersiz intoleransı söz konusudur. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile kendini gösterir (17).

### **1.5.2. PTE klinik olasılıklarının değerlendirilmesi**

Klinik bulgular, özellikle en sık karımıza çıkan tablo olan submasif embolizmde genellikle yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, ta ikardi, plevral a rı, öksürük ve hemoptizi sadece bu hastalığa spesifik olmayıp bir çok akci er hastalığında karımıza çıkabilir. Kanıtlanmış PTE saptanan hastalardan oluşan geniş çalı ma serilerinde hastaların yaklaşık %10'unda dispne ve takipne ( solunum sayısı >20/dk) gibi ana semptomların bulunmadığı görülmü tür (18). Bazı çalı malarda PTE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PTE klini i saptanmamıştır (16). Buna kar ın bazı otopsi çalı malarında ölmeden önce klinik olarak kesin PTE tanısı konulan hastaların %50-60'ında PTE'nin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, PTE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bütün bu olumsuzluklara rağmen yine de klinik olasılı ın belirlenmesi tanıda son derece önemlidir.

Wells ve arkadaşları, PTE'li olgularda klinik bulguları, risk faktörleri, elektrokardiografi (EKG), akci er grafisi ve D-dimer ile birlikte değerlendirerek klinik olasılık algoritması oluşturmuşlardır (Tablo 2). Wicki ve arkadaşları ise acil servise başvuran PTE ön tanılı hastalar için sekiz parametreyi puanlayarak klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlardır. Bu sınıflama literatürde Geneva yöntemi olarak anılmaktadır (Tablo 3) (19).

**Tablo 2.** Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

Kriterler	Puan	
DVT'ye ait klinik bulgu	3	
PTE'den daha öncelikli dü ünebilecek ba ka bir ön tanının bulunmaması	3	
Kalp hızı > 100/dakika	1,5	
Son bir ay içinde geçirilmi operasyon ya da immobilizasyon	1,5	
Geçirilmi DVT veya PTE öyküsü	1,5	
Hemoptizi	1	
Malignite	1	
Skor	PTE olasılı 1	Risk
<2	%3.6	Dü ük
2-6	%20.5	Orta
>6	%66,7	Yüksek

**Tablo 3.** Geneva kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

Kriterler	Puanlar	
Ya : 60–79 arası	1	
Ya >80	2	
Geçirilmi DVT veya PE öyküsü	2	
Son 1 ay içinde geçirilmi operasyon	3	
Kalp hızı > 100/dakika	1	
PaCO <sub>2</sub> < 35 mmHg	2	
PaCO <sub>2</sub> : 35–39 mmHg	1	
PaO <sub>2</sub> < 49 mmHg	4	
PaO <sub>2</sub> :49–59 mmHg	3	
PaO <sub>2</sub> :60–61 mmHg	3	
PaO <sub>2</sub> :72–82 mmHg	1	
Akci er grafisinde band atelektaziler	1	
Skor	PTE olasılı 1	Risk
0-4	%10	Dü ük
5-8	%38	Orta
9-12	%81	Yüksek

### 1.5.3. Laboratuvar bulguları

Rutin laboratuvar tetkiklerinden sedimantasyon, lökosit, LDH, AST, ALT ölçümleri tanı için spesifik sonuçlar vermez.

#### 1.5.3.1 Arter kan gazları

PTE olgularında genellikle düşük arteriyel O<sub>2</sub> parsiyel basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve normal veya düşük arteriyel CO<sub>2</sub> parsiyel basıncı (PaCO<sub>2</sub>) de erleri saptanır. Hastaların %10-25'inde arter kan gazları (AKG) normal bulunmaktadır. Normal AKG de erlerinin ya lı ili kisi vardır. PTE'si kanıtlanmı hastalarda yapılan retrospektif bir çalı mada 40 ya ın altındaki hastaların %29'unda PaO<sub>2</sub> 80 mmHg üzerinde bulunurken, ya lı grupta bu oran %3 olarak saptanmı tır. Daha önce PTE geçiren ve altta yatan kardiyopulmoner hastalı ı bulunmayan hastaların yer aldı ı PIOPED çalı masında PaO<sub>2</sub> ve alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> basınç farkı [P(A-a)O<sub>2</sub>] açısından PTE'si kanıtlanmı ve ekarte edilmi hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamı tır (20). Buna ra men PaO<sub>2</sub>'si normal bulunan hastaların ço unda P(A-a)O<sub>2</sub> genellikle 20 mmHg'nin üzerinde bulunmaktadır. AKG'de benzer de i ikli i yapan birçok akci er patolojisi bulundu undan, bu ölçümlerin hastalı ın kesin tanısında veya ekarte edilmesinde yararı olmadı ı açıktır, ancak de stekleyici olarak kullanılır (21)

#### 1.5.3.2 D-Dimer

Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Serum düzeyi, PTE ve DVT'li hastalarda özellikle EL SA yöntemi ile kantitatif de erlendirildi inde sensitivitesi % 97'dir (22). Latex aglütinasyon yöntemi ve simpliRed testlerinin ise sensitiviteleri %85'dir. Klinik olasılı ın dü ük ve orta oldu u olgularda negatif D-Dimer testi ( EL ZA < 500 ng/ml) hastalı ı ekarte ettirir. Klinik olasılı ın sadece dü ük oldu u durumlarda ise nega tif simpliRED veya di er dü ük sensitiviteli testler PE 'yi dı lar (23) D-Dimer düzeyi; yo un bakım hastalarında, 3 ay içinde cerrahi i lem geçirenlerde, periferik damar hastalı ı olanlarda, kanserlerde, travma gibi bir çok durumda yüksek bulunabildi inden, pozitifli i tek ba ına PTE için tanı koydurucu olamaz ( 24). D-Dimer seviyesinin dü ük

olması ise her zaman PTE'yi ekarte ettirmez. Ancak hasta genç ve ek hastalığı yoksa ettirir (25).

#### **1.5.4. Elektrokardiografi**

Küçük periferik PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Daha büyük PTE olgularında ise en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga defektlikleridir. DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve akut kor pulmonale ile ilgili olarak DII'de S1Q3T3 paterni daha çok masif PTE'de gözlenir. Ayrıca, atrial aritmiler, sağ dal bloku ve sağ eksen sapması görülebilir. EKG bulguları PTE tanısı için nonspesifiktir, ancak AMI ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlıdır (21).

#### **1.5.5. Ekokardiyografi**

Ana pulmoner arterde veya majör dallarında görülen trombüs vakalarında çoğu hastada EKO bulguları, PTE'nin oluturduğu hemodinamik bozukluğa ait indirekt bulgulardır. EKO'da saptanabilen bulgular;

- 1- Sağ ventrikül hipertrofisi
- 2- Sağ ventrikül dilatasyonu,
- 3- Sağ ventrikül hipokinezisi,
- 4- Sağ atrium ve ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs,
- 5- Proksimal pulmoner arter dilatasyonu,
- 6- Triküspit regürjitan jet velositesinin artması (>2,5 m/sn)
- 7- Vena cava inferiorda inspirasyonda kollaps olutmasıdır
- 8- Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu
- 9- İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoks hareket tir (26).

PTE'li hastalarda prognozu belirlemede ve tedavi seçiminde RVD son derece önemli bir göstergedir. Orta veya ciddi RVD tanımlanması niteliksel olarak kullanılmakta ve orta düzeyde tecrübesi olan gözlemciler tarafından rahat bir şekilde görülmektedir. RVD tanımlanmasında kullanılan standart niceliksel kriterler:

- 1- Apikal dört bo luk görüntüde diastol sonu RV/LV çap oranının >1 olması,
- 2- RV diastol sonu çap oranının >30 mm olması,
- 3- RV hipokinezi,
- 4- Paradoksal RV septal sistolik hareket tir (27).

PTE tanısı kanıtlanmı 209 hastayı kapsayan bir çalı mada, 65 (%31) hastada normal sistemik arteryel kan basıncı ve EKO'da RVD birlikteli i tespit edilmi tir (28).

Transözefagial EKO ile özellikle masif PTE'li hastalarda sa kalpteki ve ana pulmoner arterdeki trombüs görülür (29).

### **1.5.6. PTE tanısında görüntüleme yöntemleri**

#### **1.5.6.1. Direkt Gö üs Röntgenogramı**

PTE'li hastalarda direkt gö üs röntgenogramı (DGR) normal olabilir veya nonspesifik bulgular içerebilir. Tanı de eri sınırlı olmasına ra men di er hastalıkların ekarde edilmesine yardımcıdır. PTE'de DGR bulguları;

- 1-Periferol oligemi (Westermark bulgusu ),
- 2-Santral pulmoner arter geni lemesi (Fleischner's sing),
- 3-Plevral tabanlı yo unluk artımı (Hamptom's hump -Hampton hörgücü),
- 4-Diyafagma yükselmesi,
- 5-Hava bronkogramlı konsolidasyon ,
- 6-Linear atelektazi,
- 7-Plevral effüzyondur.

Hastaların %10-15'inde normal olabilir (30).

#### **1.5.6.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Spiral bilgisayarlı tomografi (spiral BT), tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sa lar. Bu yöntem ile ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sa lıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter

emboliler için sensitivitesi çok sayıdaki çalışmalarda %64-100 , spesivitesi %89-100 olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı %36'ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektir. Bu yöntem, aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal konsolidasyonları daha belirgin olarak saptama ve PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaktadır. Son yıllarda spiral BT çekimleri sırasında alt ekstremité proksimal venlerini görüntülemek amacıyla incelemeye aynı seansta venöz faz çekimleri de eklenerek VTE tanısı daha da artırılmıştır (31).

Gelişen teknolojiler sonucu multidedektör BT, tek kısa bir soluk tutma ile (10 saniye veya daha kısa sürede) tüm göğüs görüntülenmesini 1 -1,5 mm'lik kesitlerle yerine getirebilmektedir. İnce kesitlerle sağlanan gelişmiş spasyal rezolüsyon pulmoner arterlerin beinci dallanmasına kadar tam olarak analizini sağlamaktadır (32). Böylece segmental ve subsegmental emboliler bile tam doğrulukla belirlenebilmektedir (33,34). Ayrıca multidedektör BT çok fazlı kontrastlı çalışmalarda olanak vermektedir. PIOPED II çalışmasında bu yöntemin sensitivitesi %83, spesivitesi ise %96 bulunmuştur (35). Winer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sensitivite %100 ve spesivitesi %89 saptanmıştır (36).

Akut PTE'de spiral BT bulguları;

Damarsal bulgular

- intravasküler dolma defekti,
- Damar duvarı ile dar açığı,
- Damar opasifikasyonunun tam kesintiye uğraması ,
- Tıkalı damarın çapında artma

Parankimal bulgular,

- Plevra tabanlı kamada ekinde opasite ,
- Linear atelektazidir (37).

### **1.5.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Pulmoner Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeniyle oluşan



manyeti e ait duyarlılıklar PTE'yi de erlendirmede sorunlar olu turmaktadır. PTE tanı kriterleri intravasküler dolun defekti ya da damarda kesinti geli mesidir. Oudkerk ve arkadaşları yaptıkları çalı mada MRG'nin sensitivitesini subsegmental, segmental ve santral ya da lobar embolide %40, %84 ve %100 tespit etmi lerdir (38).

#### **1.5.6.4. Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi**

1960'lı yıllardan beri akci erlerin bölgesel kanlanma ve havalanmasını de erlendiren güvenilir, noninvaziv bir yöntemdir. Bu teknik sıklıkla PE üphesi olan hastalarda kullanılmaktadır. Tetkik iki a amalı olarak yapılır. Akci erlerin kanlanma fonksiyonunu de erlendirmede sıklıkla teknesyum 99m i aretli magroagregat albumin ( $Tc^{99m}$  MAA) kullanılmaktadır. Tetkikin özgüllü ünü arttırmak amacıyla geli tirilen ventilasyon sintigrafisinde ise  $Tc^{99m}$  DTPA gibi radyo aerosoller veya Xenon 133 ( $Xe^{133}$ ) kullanılır. Gama kamera ile 6 standart planar pozda de erlendirilen akci erlerde, kapiller blokaj mekanizması ile lokalize olan perfüzyon ajanlarına ait nonperfüze alanlarda ventilasyonun korundu u akci er segmentlerini belirlemek V/P sintigrafisini yorumlamada esast ır. Perfüzyonun bozuldu u ancak ventülasyon fonksiyonunun korundu u görünüm 'mismatch defect' olarak kabul edilip öncelikle PE lehine de erlendirilir. Hem perfüzyonun hem de ventilasyonun bozuldu u durumlar ise 'match defect' olarak kabul edilir ve sıklıkla parankimal akci er hastalı ı olan ki ilerde izlenir. Bu görüntüleme ile subsegmenter lezyonların tespiti de daha güvenle yapılmaktadır. V/Q sintigrafisi 1990'lı yıllarda geli tirilen ve 1995 yılında yeniden modifiye edilen PIOPED kriterleri kullanılarak yüksek, orta, dü ük ve normal olasılıklı olarak de erlendirilmektedir (20,39). Bunlar u ekilde özetlenebilir;

##### **A. Yüksek Olasılık (%80 veya üzeri PTE)**

1- Akci er grafisinde veya ventilasyon sintigrafisinde herhangi bir anormallik olmadan ya da akci er grafisi veya ventilasyon sintigrafisinde kar ı gelen defektlerden daha büyük olan 2 ya da daha fazla büyük (bir segmentin %75'inden fazla) segmental perfüzyon defekti,

2- Akci er grafisinde veya ventilasyon sintigrafisinde kar ı gelen defekt olmadan 2 ya da daha fazla orta büyüklükte (bir segmentin %25 -%75'i arası) segmental perfüzyon defekti + bir büyük uyumsuz segmental defekt,

3- Ventilasyon sintigrafisi normal ya da akci er grafisinde kar ı gelen defekt olmaksızın 4 ya da daha fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon defekti .

#### B. Orta Olasılık (%20–79 PTE)

Dü ük ya da yüksek olasılık sınıflarına girmeyen ler bu grupta de erlendirilir .

#### C. Dü ük Olasılık (% 19 veya altı PTE)

1- Akci er grafisi normalden tek orta büyüklükte segmental p erfüzyon defekti,

2- Akci er grafisi normalden küçük (bir segmentin %25'inden az) segmental perfüzyon defektleri ,

3- Bir akci erin 4 veya daha az, bir akci er bölgesinin 3 veya daha az segmentini tutan, ventilasyon sintigrafisine ait ya da daha fazla büyüklükte uyumlu defektin e lik etti i herhangi bir perfüzyon defekti ,

4- Non-segmental perfüzyon defektleri (plevral efüzyonla kostofrenik açının kapanması, kardiyomegali, aorta, hilus ve/veya mediastende geni leme, hemidiyaframda yükselme vb).

D. Normal: Perfüzyon defekti yok veya akci er grafisinde görünen akci er alanları perfüzyon sintigrafisinde de de tam olarak seçilebilir .

PIOPED çalı masında spesifitesi %88, sensitivite sadece % 41 bulunmu tur. Ancak daha önce PE geçirenlerde spesifite % 74 'e dü mektedir (20).

#### **1.5.6.5. Pulmoner Anjiografi**

Pulmoner anjiografi, lümenin direkt olarak de erlendirilmesini sa layan ve embolinin varlı nı gösterebilen "altın standart"olarak kabul gören bir görüntüleme yöntemidir. Çok duyarlı ve özgül bir testtir. Ancak daha küçük emboliler için (subsegmenter) daha az hassasiyet ta ır. PIOPED çalı masında iki hakem yorumcu subsegmenter embolilerin varlı ı veya yoklu u üzerine sadece % 13-66 olguda görü birli i sa lamı lardır (40,41). PIOPED çalı masında yer alan 1111 PTE üphesi

olan hastada bu tekni e ba lı komplikasyon lar arasında %0.5 oranında ölüm ve %1 oranında major ölümcül olmayan komplikasyonlar bildirilmi tir (41).

Pulmoner anjiografi endikasyonları;

1- Klinik üphe ile sintigrafi bulguları uyumsuz ise,

2- Sintigrafi yüksek olasılıklı olarak de erlendirilmi ancak klinik olasılık dü ük ise,

3- Vena kava inferior filtresi yerle tirilmeden önce, e er a ırı DVT veya renal ven trombozu emboli kayna ı olarak tespit edilme mi ise,

4- Hemodinamik bozukluk geli mi mas if PTE üphesinde hasta acil perkutan veya cerrahi tromboemboliktomiden fayda görebilecekse,

5- Konjenital anomalilerin de erlendirilmesinde,

6- Kronik tromboembolik hastalıkta santral pulmoner arterlerin pulmo ner hipertansiyona neden oldu u ve tromboemboliktomiye aday olan olgularda,

7- Sintigrafi orta derecede üpheli ise (42).

#### **1.5.6.6.Venöz doppler USG**

PTE'li hastaların %70'inde DVT görülmektedir (19). Proksimal DVT bulunan hastaların %50'sinde sessiz PE geli ti i saptanmı tir. DVT tanısında asandan kontrast venografi altın standart testtir. Günümüzde ancak yüksek DVT üphesine kar ılık USG ile negatif sonuç alınan hastalarda kullanılmaktadır. Venöz doppler USG'si pratikte noninvaziv olarak en çok yararlanılan testtir. Genellikle klinik ve sintigrafik skorlama ve D-dimer ile birlikte de erlendirilir. Diz altı DVT olgularında ve asemptomatik hastalarda duyarlılı ı belirgin olarak azalır. Bu nedenle sonucun normal olması DVT'yi ekarte ettirmez. Baldır trombozu üphesi olan semptomatik hastalarda negatif sonuç alındı nda USG tekrar edilmelidir. Gerekirse seri USG 1, 3, 5, 7 ve 14. günlerde yapılabilir (43).

<b>KLİNİK OLASILIK</b>					
DÜŞÜK		ORTA		YÜKSEK	
D – dimer ( ELISA veya düşük Duyarlılıklı test)		D – dimer ( ELISA )		USG	
< 500 µg/L	> 500 µg/L	< 500 µg/L	> 500 µg/L	DVT(-)	DVT(+)**
USG		USG		V/Q veya SpiralBT	
DVT(-)	DVT(+)**	DVT(-)	DVT(+)**	N, NY	ND Yüksek**
V/Q veya Spiral BT		V/Q veya Spiral BT			
N, NY	ND	Yüksek **	N, NY	ND	Yüksek**
Anjiyografi Spiral BT *		Anjiyografi Spiral BT *			

**ekil 1. PTE güncel tanı algoritması (44)**

NY: Normale yakın

N: Normal

ND: Non- diyagnostik

\* İlk basamakta sadece V/Q yapılmı ise

\*\*Tedavi başlanır.

### **1.6.Tedavi**

PTE’de tedavi medikal ve cerrahi tedaviden oluşur.

#### **1.6.1. Medikal tedavi;**

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla PTE’den özellikle de orta ya da yüksek olasılıklı PTE’den kuşlanıldığında, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagulan tedaviye başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PTE tanısından uzaklaşırsa tedavi sonlandırılabilir (45).

### 1.6.1.1. Unfraksiyone Heparin

Unfraksiyone heparin (UFH), antitrombin-III'ün aktif kısmına ba lanarak ba ta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtıla mayı sa layan proteazları inaktive eder. Subkutan yolla da verilebilen heparin daha çok intravenöz olarak devamlı infüzyon veya intermittan ekilde verilmektedir. Ancak intermittant verildi inde günlük total doz gereksinimi arttı ı gibi kanama komplikasyonu daha fazla görülmektedir. Hematom geli me riski nedeniyle intramüsküler uygulamadan kaçınılmalıdır.

Heparin ba langıç dozu olarak 5000 -10000 U (80 U/kg) intravenöz bolus tarzında verildikten sonra 1000–1250 U/saat (18 U/kg/saat) olacak ekilde sürekli infüzyon ba lanır. Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Tedavi öncesi ve bolustan 4–6 saat sonra aPTT incelemesi yapılır. Kontrol de erine göre 1,5-2,5 misline (45–75 saniye) ula ması sa lanmalıdır. Heparin tedavisine 5–7 gün devam edilmesi yeterlidir. Daha önce heparin alanlarda ya da heparin tedavisinin genellikle be inci gününden itibaren geli ebilen immün trombositopenilerde yeni trombüslerin olu umuna neden olabilir. Böyle bir tablo geli ti inde heparin hemen kesilmelidir. Bu komplikasyonun olup olmadı nı belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır.

UFH'nin en önemli komplikasyonu kanamadır. Majör ka nama, heparin verilen olguların %5'inde görülür. Kanama riski dü ük ise bu oran %1, risk yüksek ise %11'e kadar çıkabilir. Kanamaya yol açan risk faktörleri; ileri ya , bir kanama bölgesinin varlı ı, tedavi öncesi yedi gün içinde yapılmı invaziv vasküler incelemeler, operasyon, do um, karaci er hastalı ı, ciddi trombositopeni varlı ı ve e zamanlı antiplatelet veya trombolitik tedavi uygulanı dır. UFH'nin nadir görülen ancak ya amı tehdit edebilen di er bir komplikasyonu ise trombositopeni (heparinle indüklenen trombositopeni – H T) dir. ki ekli tanımlanmı tır (46);

a) Benign H T: Non-immün mekanizma ile erken dönemde olu ur ve tedavi sırasında geri dönü ümlüdür.

b) mmün H T: Geç olarak yani tedavinin 5–15. günü ve paradoksal olarak venöz ve arteriyel trombotik komplikasyonlarla birlikte ortaya çıkan IgG aracılı ı ile geli en ciddi trombositopenidir.

Trombositopeni için trombosit sayısının bazal de erinin yarısından az olması tanıda yardımcıdır. Trombosit sayısı heparin kesildikten sonra 10 gün içinde normale döner. H T, düşük molekül a ırlıklı heparine (DMAH) göre UFH tedavisinde daha sık görülmektedir. Tedavi sırasında günlük trombosit sayımı yapılmalıdır.

H T olu tu unda UFH ve DMAH'ler kontrendikedir. Ekstremitelerde nekroz riski nedeniyle warfarin tek başına kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda rekombinan hirudin-lepirudin, danaparoid sodyum veya argatroban kullanılabilir.

Heparin ile kanama olu tu unda tedavi kesilir. Heparinin yarı ömrü 60–90 dakika olduğundan aPTT, genellikle en geç 6 saat içinde normale döner. Kanamanın iddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi verilir. intrakranial kanama gibi yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise fibrinojen ve faktör VII içeren kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (genellikle 2 ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4–6 saatte kullanılan heparinin 100 ünitesi için 1 mg) uygulanır. Hipotansiyon, vazodilatasyon ve dispne ile kendini gösteren allerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden protamin sülfat, 10–30 dakikada intravenöz ve yavaş olarak verilir.

Heparinin diğer yan etkileri; osteoporoz, serum aminotransferazlarında yükselme, hiperkalemi, hipokalsemi, eozinofili, deri reaksiyonları, allerjik reaksiyonlar ve alopesidir.

#### **1.6.1.2. Düşük molekül a ırlıklı heparin**

Molekül a ırlıkları 1000 ile 10000 arasında, ortalama 4000–5000 olan ve halen birçok preparatları (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin vb.) kullanımda olan DMAH'lerin UFH göre yarı ömürleri daha uzundur. Antikoagülan etkilerini AT III'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler.

Böbrek yoluyla atılan ve plasentadan geçmeyen DMAH'ler, UFH gibi gebelerde DVT ya da PTE tedavisinde kullanılırlar. Cilt altı ve günde bir veya iki kez uygulama kolaylığı vardır.

Masif olmayan PTE tedavisinde DMAH'in en az UFH kadar etkin olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (47). Masif PTE tedavisinde DMAH'lerin kullanımı söz konusu değildir.

DMAH, hastanede kalış süresini kısaltır, yaşam kalitesini artırır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin 5.günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonu gerektirmez. Eğer tedavi sürdürülecekse 2-3 günde bir trombosit sayımı yeterlidir. DVT olan bazı olgularda evde DMAH uygulaması etkin ve güvenilir bulunmasına karşın PTE'de ambulatuvar tedavi tavsiye edilmemektedir. Kanama riski daha düşük olan DMAH'lerin (UFH: % 10, DMAH: %3) uzun süre kullanımında osteoporoz riski UFH'ye göre çok daha azdır. Yine UFH ile karşılaştırıldığında HIT'e daha az neden olmaktadır.

### **1.6.1.3. Oral antikoagülanlar**

Oral yolla alınan ve barsaktan iyi emilerek karaciğerde metabolize olan warfarin ve türevleri idrarla vücuttan atılır. Karaciğerde K vitamini bağlı dört pıhtılaşma faktörünün (faktör II, VII, IX ve X) sentezini inhibe ederek ve protein C ve S gibi antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu sınırlayarak etki gösterir. Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin inaktive olabilmesi için zamana gereksinim olduğu için warfarin akut olarak etki göstermez. Bu nedenle heparin tedavisinin 1. ya da 2. günü warfarin de (5mg/gün) verilmeye başlanır. En az 5-7 gün birlikte uygulanır.

Warfarinde doz ayarlaması protrombin zamanına (PT) ve uluslararası normalize edilmiş oran (INR)'ye göre yapılır. Bu oranın 2-3 düzeyinde tutulması gerekir. Ardarda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek warfarinle tedaviye devam edilir. INR değeri 3-4,5 aralığında olduğunda venöz tromboembolizm insidansı azalmadığı gibi kanama riski de 4 kat artar. INR'nin terapötik aralıkta tutulması amacıyla oral antikoagülanların yükleme dozunda

ba lanması yararlı de il hatta zararlıdır. Çünkü di er koagulasyon faktörleri ile (II, VII, IX ve X) kar ıla tırıldı nda daha kısa yarı ömürleri olan protein C ve S yüzünden geçici bir ekilde pıhtıla maya e ilim artabilir. Monitorizasyon, INR de eri tedavi aralı nda olana kadar günlük yapılır. Daha sonra ilk iki hafta süresince haftada iki-üç kez ya da INR stabil ise daha az sayıda bakılabilir. Uzun süreli tedavide ise bu kontrol aralı ı dört haftaya kadar çıkabilir.

Oral antikoagulanlarla tedavi süresinin medikal hastalarda 12 haftadan az olmaması önerilmektedir. İlk PTE ata ı geçiren hastalarda altı hafta ya da altı ay gibi sürelerle oral antikoagülanın verildi i bir çalı mada, iki yıllık izlem sonucunda altı hafta tedavi uygulanan grupta PTE rekürens oranı %18,1, altı ay verilen grupta ise % 9,5 bulunmu tur (48).

Oral antikoagulanların en önemli komplikasyonu kanamadır. 65 ya üzeri olmak, geçirilmi stroke ya da gastrointestinal kanama, böbrek ya da karaci er yetmezli i ve e zamanlı antiplatelet tedaviler kanama açısından risk olu turur. INR de eri 3'ün üzerine çıktı nda kanama riski de artar. Kanama halinde ya ilaç kesilir ya da oral veya parenteral K vitamini (1 –2 mg) verilir. Kanama ciddi ise intravenöz K vitaminin yanısıra taze donmu plazma da verilebilir. Deri nekrozu, oral antikoagulanların bir di er önemli komplikasyonudur. Tedavinin ilk haftasında olu ur. Protein C ve S eksikli inde ve malignite söz konusu oldu unda ortaya çıkar (45).

Oral antikoagülanların kesin kondrendikasyonları ;

- Gebelik,
- Ciddi karaci er yetersizli i,
- Santral sinir sistemi ve göz ameliyatı geçirmi olmak ,
- Hasta uyumsuzlu udur (45).

#### **1.6.1.4. Trombolitik tedavi**

Günümüzde bir PTE olgusunda yüksek klinik ku ku, yüksek olasılıklı sintigrafi bulgusu (nonperfüze alanların >% 30 olması gibi) ve EKO'da RV hipokinezisi varsa ölüm riskinin azaltılması ve PTE nüksünün önlenmesi bakımından trombolitik tedavinin çok daha etkin oldu u dü ünülmektedir. Varolan pıhtının bu



tedavi ile hızla erimesi sonucu erken dönemde pulmoner kan akımındaki tıkanma hızla ortadan kalkar, akci er kanlanması yeniden sağlanır, PAB dü er ve kardiyojenik ok önlenmi olur (49).

Geç dönemde ise kronik pulmoner hipertansiyonun oluşmasını engelledi inden yaşam kalitesi yükselir. Trombolitik tedavi aynı zamanda pelvis ve derin bacak venlerindeki trombüsü de eritti inden PTE nüksünü de engeller.

### **Masif PTE’de Tedavi**

Masif PTE’de oksijen, entübasyon veya mekanik ventilasyon ve vazoaktif ilaçlarla tedavinin yanı sıra pıhtının indirekt ya da direkt olarak ortadan kaldırılmasına yönelik antikoagülan ya da trombolitik ilaçlarla başarı elde edilemezse kateter embolektomisi ya da cerrahi embolektomi gibi yöntemler uygulanmaktadır

Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve doku plazminojen aktivatörü (rt -PA)’dür. Trombolitik ilaçlar, plazma protein plazminojenini direkt ya da indirekt yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, faktör V ve faktör VIII’e bağlanarak sistemik olarak hipokoagülasiyona yol açar. Fibrin ve fibrinojenin proteolizisi ile fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar.

Tüm ilaçlar periferik intravenöz yolla verilir .

Trombolitik ilaçların, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 4’de sunulmuştur (50).

**Tablo 4.** Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi

İlaç	Tedavi eması
Streptokinaz	250.000 U/30 dk+100.000 U/sa (12-24 saat)
Ürokinaz	4400U/10 dk+4400 U/kg/sa (12-24 saat)
rt-PA	100 mg /2 saat

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama oldu undan tedaviye ba lamadan önce kanama riskini artıran faktörleri göz önüne almak gerekir. O nedenle tedavi öncesi PTE tanısının kanıtlanması gerekir. Kanama diyate zi yönünden ayrıntılı bir öykü alınmalı, gastrointestinal ve intrakraniyal anormalliklerin olup olmadığı araştırılmalıdır. Ba langıç testleri olarak; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve kan grubu tayini yapılmalıdır. Trombolitik tedavi için geçerli rölatif kontrendikasyonlar; iki ay içinde geçirilmi serebrovasküler olay, intraspinal veya intrakranial kanama/cerrahi, aktif intrakranial hastalık (anevrizma, vasküler malformasyon, malignite, altı ay içinde geçirilmi major kanama, kontrol altına alınamamı hipertansiyon (sistolik>200, diyastolik>110), kanama diyatezi (kronik renal veya hepatik hastalık), 10 gün içinde major cerrahi , komprese edilemeyen organ ponksiyonu, organ biyopsisi, cerrahi, do um), y akında geçirilmi majör/minör travma (kardiyopulmoner resüstasyon dahil), infektif endokardit, gebelik, hemorajik retinopati, perikardit, anevrizma varlı ıdır (51).

Trombolitik tedavi komplikasyonları; kanama, ate , allerjik reaksiyon, bulantı, kusma, myalji, ba a rısıdır.

## **1.6.2. Cerrahi Tedavi**

### **1.6.2.1. Embolektomi**

Pulmoner embolektomi endikasyonu nadiren konmaktadır. Çünkü masif PTE tedavisinde etkin trombolitik ajanlar vardır. Pulmoner embolektomi endikasyonları;

1- Yapılan aktif ve uygun medikal tedaviye ra men ciddi hemodinamik bozukluk,

2- Pulmoner anjiografide masif obstrüksiyon,

3- Antikoagulan ve trombolitik tedavinin yetersiz kalması,

4- Antikoagulan ve trombolitik tedavinin kontrendike oldu u durumlar,

5- 1-2 saatlik trombolitik, oksijen ve inotropik tedaviye rağmen hemodinamik stabilite sağlanamaması (sistolik kan basıncının 90 mmHg'den, PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg'den düşük olması ve idrar atılımının 20 ml/saat'den az olması -Sasahara kriterleri) (52).

Mortalitesi % 30 -44 gibi yüksek orandadır.

### **1.6.2.2.Vena kava'ya filtre yerleştirilmesi**

Antikoagülasyona dirençli, tekrarlayan embolilerde, emboli nüksünü tolere edemeyecek kadar masif embolizmi olan olgularda ve antikoagülasyonun kontrendike olduğu veya tedavi kesmeyi gerektirecek durumlarda vena cava inferior'a cerrahi yolla veya invaziv radyolojik yöntemler kullanılarak filtre takılmaktadır.

Vena kava'ya filtre yerleştirme endikasyonları;

- Antikoagülan tedavi yapılmayan PTE veya DVT'li olgular,
- Antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan PTE veya DVT'li olgular,
- VTE öyküsü olan ve ortopedik cerrahi geçirecek ya da hastalar,
- Kardiyopulmoner rezervi çok sınırlı olan proksimal DVT'li veya masif PTE'li olgulara trombolitik tedavi öncesi,
- Acil pulmoner embolektomi sonrası,
- Spinal ya da kafa travması olan hastalardır (53).

### **1.7. Pulmoner Tromboembolide Prognoz**

PTE genellikle ölümcül seyreden bir hastalıktır. Uluslararası veri toplama amaçlı olan International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut PTE'li vakada 3 ay içinde ölüm oranı %17,5 olarak bildirilmiştir (54).

Prognoz, risk faktörlerinin devamlı veya geçici olmasına, yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Başlangıçta akut semptomların varlığı, senkop, taşikardi (>100/dk), takipne (>24/dk), hipotansiyon ve RV hipertrofisi bulunması mortalite oranlarını belirgin artırmaktadır. ICOPER çalışmasında PTE'de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri Tablo 5'de sunulmuştur (55).

**Tablo 5.** ICOPER çalı masında PTE’de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri

De i kenler	Risk oranı (%95 CI)
Ya >70	1.6 (1,1–2,3)
Kanser	2.3 (1,5–3,5)
Konjestif kalp yetmezli i (klinik olarak)	2.4 (1,5–3,7)
Kronik obsrükatif akci er hastalı ı	1.8 (1,2–2,7)
Sistolik kan basıncı <90 mmHg	2.9 (1,7–5,0)
Takipne (solunum sayısı > 20 dk)	2.0 (1,2–3,2)
RV hipokinezi	2.0 (1,3–2,9)

## 1.8. Kardiak Biomarkerler

### 1.8.1. Kardiak troponinler

Kardiak troponinler (cTn), Ca ba ımlı aktin ve miyozin etkile imini kontrol eden regülatör proteinlerdir. Üç alt birimden oluşur; Troponin T (TnT) tropomiyozini bağlar ve kontraksiyonu kolaylaştırır, troponin I (TnI) aktini bağlar ve aktin-miyozin etkile imini inhibe eder, troponin C (TnC) Ca iyonlarını bağlar (56). cTnT ve cTnI’nın kardiak ve iskelet izoformları yeterli düzeyde birbirinden farklıdır ve bu nedenle ölçüm bazında monoklonal antikorlar ile tespit edilebilmektedir (57). Hem kardiak hem de düz kaslar C izoformlarını paylaşmalarından klinikte kullanılmamaktadır.

Normal artlarda cTnT ve cTnI kanda tespit edilmeyip minor derecedeki harabiyetlerin tespitinde kullanılabilirler. cTn’lerin klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile akut MI tanısında belirgin artış görülmüştür. Örneğin üçüncü basamak dahiliye kliniklerine başvurusu şikayeti ile başvuran 2181 hastada, CK-MB ile karşılaştırıldığında cTn artışına dayalı MI tanısında % 95 oranında artış bildirilmektedir (58). MI bulunan hastalarda 3. saatte referans değerlerin üzerine çıkarlar ve 7-10 gün kadar kanda yüksek seviyede kalırlar. Bu özellik nedeniyle AMI’nın geç tanısında da kullanılırlar. Yapılan birçok çalışmada artmış cTn seviyesinin kötü

prognostik faktör oldu u da gösterilmiştir ( 59). Miyozitten kana salınan cTn reverzibl ya da irreverzibl hücre hasarından kaynaklanabilir. Uzamı iskemide miyofibrile ba lı sitozolik komplekslerin yava yava serbestle mesini takiben hücre membranının küçülmesi sonucu hücreler irreverzibl hasara u rurlar ( 57).

cTn'nin sadece irreverzibl miyokardiyal nekrozdan sonra de il, aynı zamanda artımı membran permeabilitesi durumlarında da serbestle ebilece i bildirilmektedir (56). Örne in miyokardiyal baskılayıcı faktörlerin (sepsis ve di er inflamatuvar durumlarla ilgili), in situ ortamlarda serbest cTn'yi dü ük moleköl a ırlıklı fragmanlara indirgedi i dü ünülmektedir ( 60). Membran permeabilitesinin artması ile bu küçük cTn fragmanları sistemik dola ıma serbestle ebilmektedir. Bu durumlarda, miyozit hasarı kalıcı olmayabilir ve hücre nekrozu olu mayabilir. Bu durum, birçok ya ayan hastada sepsis süresindeki miyokardiyal depresyonun tamamen geçici bir durum oldu unu gösteren klinik gözlemlerle de desteklenmektedir ( 56). Yo un bakımda tedavi edilen 20 hastanın %85'inde artımı cTn seviyesi bulunmu tur ve bu hastaların büyük bir kısmında (%59) anlamlı KAH saptanmamı tur. Ciddi hastalı ı olanlarda artımı cTn seviyesinin yaygın oldu u ve anlamlı olarak artımı mortalite ile ili kili oldu u gösterilmiştir (61). Yo un bakım ünitesinde ok olsun veya olmasın sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromlu (SIRS) hastalar arasında, cTn yüksekli i yaygındır ve anlamlı KAH bulunmayan hastaları geni bir ekilde etkilemektedir. cTn yüksekli i kötü prognoz ile ili kilendirilmektedir, ancak bu hastalarda herhangi bir kardiyovasküler müdahalenin sonuçları iyile tirip iyile tirmeyece i açık de ildir. Nedensel ili ki henüz saptanmamasına ra men, miyokardial oksijen ihtiyacı ile sa lanan oksijen arasındaki dengesizlik ile inflamatuvar mediatörlerin birle mesi, bu fenomeni açıklayabilir ( 56). Normal koroner anjiogramları olan 21 hastanın yüksek cTn seviyesinin nedenlerini gözden geçiren Bakshi ve arkadaşları hastaların %28'inde ta ikardi, %10'unda perikardit, %5'inde konjestif kalp yetmezli i, %10' unda a ır egzersize ba lamı lardır. Hastaların %47'sinde herhangi bir neden tanımlanamamı tur ( 62). Benzer ekilde, Zellweger ve arkadaşları epikardiyal koroner darlı ı olmayan supraventriküler ta ikardili 4 hastada artımı cTn seviyesi tespit ettiklerini bildirmişlerdir ( 63).

Bu çalı ma tek ba na da ta ikardinin bir sonucu olarak miyokardiyal cTn'nin serbestle ebilece ini göstermektedir.

cTn yüksekli i, aynı zamanda sol ventrikül (LV) hipertrofi durumunda da tanımlanmaktadır. Aktif miyokardiyal iskemi bulguları olmayan 74 hastada, LV kas kitlesi dü ük olan hastaların hiçbirinde cTn yüksekli i tespit edilmezken, LV kas kitlesi büyük olan 4 hastanın birinde artmı cTn yüksekli i saptanmı tır (64). LV hipertrofisi, artmı kas kitlesi nedeni ile oksijen ihtiyacını artırarak gizli subendokardiyal iskemiye sebep olabilmektedir, yeniden düzenlenmi koroner mikrodola ım nedeni ile akım rezervi 2 kat azalabilir. Benzer gözlemler aortik kapak hastalı ı olanlarda meydana gelmekte, cTn seviyesi, artmı LV duvar kalınlı ı ve yüksek pulmoner arter sistolik basıncı ile ili kilendirilmektedir.

Konjestif kalp yetmezli inde oldu u gibi, RV-LV basınç ve volüm yüklenmesi, miyokardiyal iskeminin yoklu unda cTn serbestle mesine sebep olabilmektedir. Bu, duvarın a ırı basınca maruz kalması ya da miyofibrillerde hasarla sonuçlanan miyokardial yüklenme nedeni ile olmaktadır. Kalp transplantasyonu için refere edilmi ileri derecede kalp yetmezli i bulunan 238 hastanın %49'unda artmı cTn seviyesi tespit edilmi tir. Artmı cTn tespit edilen hastalar, anlamlı olarak daha yüksek BNP, yüksek pulmoner wedge basıncı, dü ük kardiak output ve 2 kat artmı mortaliteye sahip bulunmu tur (65).

Kronik pulmoner hipertansiyonlu (KPH) hastalar arasında %16 olguda cTn yüksek tespit edilmi tir. cTnI yüksekli i kalp hızı, dü ük oksijen satürasyonu, yüksek BNP seviyesi ile ili kilendirilmi olup 2 yıllık ya am süresi bakımından kötü prognostik faktör olarak (%81'e kar ı %29) tespit edilmi tir (66). Aynı zamanda KOAH akut alevlenmelerinde de cTnI yüksek tespit edilmi ve hastane mortalitesi açısından ba ımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmı tır (67).

Kronik böbrek yetmezli i (KBY) olan hastalarda cTn yüksekli i sıklıkla gözlenmektedir (68). Bu nedenle KBY'li hastalarda miyokardiyal iskemi açısından daha yüksek cTn e i i önerilmektedir (69).

Benzer ekilde, RV yüklenmesi bulunan hastalarda artmı cTn seviyesi sıklıkl a tespit edilmektedir. PTE'de cTn serbestle mesi, RV du var basıncının artması ile PAB' ın

ani artması sonucu geli en mikroyinfaraktlarla açıklanmaktadır. cTn seviyesi PTE'nin ba langıcından sonraki 12 saat içinde yükselmektedir ( 56). PTE'li hastalarda cTn'nin yüksekli i %16–50 arasında bildirilmekte ve yüksek Tn seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ili ki bulunmaktadır (56,63,64).

Tablo 6'da Troponin yüksekli inin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları sunulmu tur (56).

**Tablo 6.** Troponin yüksekli inin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları

Tanı	Mekanizma
Sepsis	Miyokardiyal hasar / arz-talep dengesizli i
Hipotansiyon	Azalmı perfüzyon basıncı
Hipovolemi	Azalmı dolun basıncı ve output
Supraventriküler ta ikardi/Atrial fibrilasyon	Arz-talep dengesizli i
Sol ventrikül hipertrofisi	Subendokardial iskemi
Koroner vazospazm	Uzamı iskemi
ntrakranial kanama ya da stroke	Otonomik sinir sistemi dengesizli i
Sempatomimetik ajanların injeksiyonu	Direkt adrenerjik etki
Kardiyak kontüzyon	Travma
Direkt kardiyoversiyon akımı	Travma
nfiltratif kardiyak hastalıklar	Miyozit baskısı
Kemoterapi	Kardiyak toksisite
Miyokardit	nflamasyon
Perikardit	nflamasyon
Kalp transplantasyonu	nflamasyon/immun aracılı
Konjestif kalp yetmezli i	Miyokariyal duvar yüklenmesi
Pulmoner tromboemboli	Sa ventrikül yüklenmesi
Pulmoner hipertansiyon ya da amfizem	Sa ventrikül yüklenmesi
A ır egzersiz	Ventrikül yüklenmesi

### 1.8.2. Beyin natriüretik peptit

Natriüretik peptit ailesi 3 peptitten oluşur; atrial natriüretik peptit (ANP), BNP ve C tip natriüretik peptit (CNP). BNP ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir. İnsanlarda da az miktarda beyin dokusundan izole edilmekle birlikte daha çok kalp ventriküllerinde sentez edilir. Natriüretik peptitler böbrekten Na Emilimini azaltır, arteriyel ve venöz dilatasyon yaparlar. Renin ve aldosteron salınımını baskırlarlar. Ayrıca periferik ve santral sempatik sistemi inhibe ederler (70,72).

Birçok çalışmada natriüretik peptit düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül end-diastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (73,74). Tüm bu durumlarda kalp duvar geriliminin artmasıyla birlikte natriüretik peptitlerin salınımı da artmaktadır. Natriüretik peptit düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğu ile doğru orantılıdır (75). Natriüretik peptitlerin tanıdan çok prognozu belirlemede de etkili oldukları düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin derecesine göre plazmada natriüretik peptit düzeyi otuz katına kadar artabilmektedir. Dekompansasyon kalp yetersizliği olanlarda BNP’de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (76). Avrupa Kalp Cemiyeti’nin hazırladığı kılavuzda kalp yetmezliğinin tanısının konmasında ya da tanılanmasında natriüretik peptitlere yer verilmiştir (77).

Sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve PTE’de BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (78). Sağ kalp yetmezliğindeki BNP artışının, sol kalp yetmezliğine göre daha sınırlı olduğu öne sürülmektedir (76).

PTE’li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde RVD son derece önemli bir göstergedir. Artmış kardiyak biyomarkırlarla RVD arasındaki korelasyonun araştırıldığı çalışmalarda de ik sonuçlar bildirilmektedir. Mehta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RVD, normal cTnI düzeyi bulunan hastaların %15’inde tespit edilirken, troponin I yüksekliği bulunan hastaların %67’sinde saptanmıştır (79). Yalamanchili ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RVD cTnI yüksek bulunan hastaların %47’sinde tespit edilmiştir (80). PTE hastalarda RVD, yüksek cTnI seviyesi bulunan hastalarda %40-70 oranında saptanırken; normal cTn seviyesinde bu oran %15-27 arasında bildirilmektedir (79). Kruger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, BNP,



RVD (+) hastaların %64'ünde yüksek tespit edilirken, RVD (-) hastaların sadece %6'sında yüksek bulunmu tur (81).

Bu çalı manın amacı; submasif PTE'li olgularda RVD'yi tespit etmede BNP ve cTn serum seviyelerinin tanı de erini ara tırmaktır. Submasif PTE'li olgularda EKO yapmaksızın BNP ve cTnI ile RVD'nin tespit edilebilece ini ve tedavi emasının buna göre düzenlenebilece ini dü ünmekteyiz .

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalı maya Haziran 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gö üs Hastalıkları Klini i'nde PTE tanısı ile yatırılarak izlenen 50 hasta alındı. Çalı ma Üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı. Çalı maya katılan bütün hastaların çalı maya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

PTE tanısı, 48 hastada daha önce tanımlanmı olan standart protokole göre spiral toraks BT'de hastaların 31'inde (%62) ana pulmoner arterlerden birinde, 11'inde (%22) her iki ana pulmoner arterde ve 11'inde (%22) segmenter dallarda PTE ile uyumlu hipodens dolum defekti tespit edilerek, ventilasyon sintigrafisi ve DGR normal olan 2 hastadan birinde sa apikal, anterior, süperior, lateral bazal, sol süperior lateral bazal, lingula inferior segmentlerde ve di erinde ise solda diffüz perfüzyon defekti izlenmesi nedeniyle V/Q sintigrafi (PIOPED kriterlerine göre) yüksek olasılıklı bulunarak konuldu (20,82,83). Masif PTE'li hastalar ( ok veya kardiyopulmoner arrestin e lik etti i, hemodinamik olarak stabil o lmayan PTE), daha önce KAH öyküsü, AMI, akut koroner sendrom, unstabil anjina pectoris, orta ve ileri derece kalp yetmezli i ( $EF < \%40$ ), ileri derece böbrek yetmezli i, a ır KOAH -kor pulmonale veya sepsisi olan hastalar çalı maya alınmadı.

Submasif PTE'li olgular; hemodinamik olarak stabil olan PTE'li hastalardan olu turuldu. EKO tetkikinde RVD bulguları saptananlar RVD (+) ve RVD bulguları saptanmayanlar RVD (-) olarak gruplandırıldı.

Kontrol grubu, hastalara benzer ya grubundan herhangi bir hastalı ı olmayan ve patolojik fizik muayene bulgusu bulunmayan tamamen sa lıklı 19 (11 kadın/8 erkek) ki iden olu turuldu.

### 2.1. Kardiyak biomarkerların ölçümü

PTE tanısı kesinle en hastalardan hastaneye kabul anında tedaviye ba lamadan önce cTnI için EDTA'sız tüplere 2 ml venöz kan örne i alındı ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalı ıldı. cTnI düzeyleri Immulyte 2000 marka (DPC-Immulyte-2000 Washington, USA) test kitleri kullanılarak

kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü. TnI için cut-off değeri olarak kitin belirlediği 0,42 ng/ml düzeyi alındı. BNP için EDTA'lı tüplere 2 ml venöz kan örneği alındı ve hastanemiz acil servisinde Triage BNP test kitleri kullanarak (Biosite Triage Meter Plus San Diego USA) fluorescent immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Cut off değeri olarak kullanılan kitin sağlıklı insanlar için belirlediği 100 pg/ml olan değeri kabul edildi.

## **2.2. Sağ ventrikül disfonksiyonunun tespiti**

RVD'yi tespit etmek amacıyla ile bütün hastalara bavyuru sırasında EKO tetkiki Acuson Sequa 512 marka cihazla 3.2 mHz yetkin probu kullanılarak yapıldı. EKO'da saptanan sağ ventrikül dilatasyonu, triküspit regürjitan jet velositesinin artışı (>2,5 m/sn), interventriküler septumda düzleşme ve paradoks hareketinin izlenmesi ve VC 'de inspirasyonda kollaps oluşması RVD'yi tanımlamada kullanıldı (26).

Hastalar sağ ventrikül fonksiyonlarına göre RVD (+) ve RVD (-) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

## **2.3. Statistiks el analiz**

Verileri değerlendirilmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu.  $p < 0.05$  değerleri istatistiks el olarak anlamlı kabul edildi. Üç gruptan elde edilen veriler arasında istatistiks el fark olup olmadığına varyans analizi (ANOVA) ile bakıldı. Gruplar arasında cinsiyet farkı <sup>2</sup> testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık tespit edilen parametrelerin karşılaştırılmasında post hoc testlerden Tukey testi uygulandı. RVD (+) ve RVD (-) grupların laboratuvar ve kardiyak biomarker değerlerinin karşılaştırılmasında independent-samples T testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalı maya alınan 50 PTE'li hastanın (20 erkek, 30 kadın) ya ortalaması  $59.94 \pm 15,75$  ve 19 ki ilik kontrol grubunun (8 erkek, 11 kadın) ya ortalaması  $59.10 \pm 13,99$  idi. Ya ortalaması ve cinsiyet açısından hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

PTE tanısı 48 (%96) hastada multidedektör spiral toraks BT, 2 (%4) hastada yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi ile konuldu. Tanısal amaçlı anjiyografiye hiçbir hastada gereksinim duyulmadı.

Hastalarda izlenen en sık semptomlar; gö üs a rısı, nefes darlı ı, çarpıntı, öksürük ve hemoptizi idi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalı maya alınan hastaların semptomları

Semptomlar	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Gö üs a rısı	42	84
Nefes darlı ı	38	76
Öksürük	12	24
Çarpıntı	10	20
Hemoptizi	4	8

Çalı maya alınan hastalar risk faktörleri açısından de erlendirildi inde; 50 hastanın 43'ünde (%86) kazanılmı ya da genetik risk faktörü oldu u tespit edildi. Hastaların 16'sında (%32) malignite, 10'unda (%20) geçirilmi major ope rasyon (son 20 gün içinde), 5'inde (%10) alt extremitte fraktürü, 5'inde (%10) serebrovasküler hastalık, 3'ünde (%6) immobilizasyon, 3'ünde (%6) ileri ya (>65) ve 1'inde (%2) protein C-S eksikli i saptandı. 7 hastada ise hiçbir risk faktörü tespit edilemedi.

Arter kan gazı analizinde; hastaların 6'sında (%12) normal AKG de erleri, 44'ünde (%88) hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg), 33'ünde (%66) hipokapni ( $\text{PaCO}_2 < 35$  mmHg), 26'sında (%52) respiratuar alkaloz tespit edildi.

EKG değerlendirmesinde; hastaların %24'ünde patolojik bulguya rastlanmazken, diğer hastalarda en sık tespit edilen patolojiler sinüs tağikardisi (%38), S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni (%30), V1-4'de T negatifliği (%16) ve sağ dal bloğu (%12) idi.

Ba vuruda çekilen DGR'de hastaların 9'unda (%18) hiçbir patolojik bulguya rastlanmazken 21'inde (%42) pulmoner arter çapında geni leme, 13'ünde (%26) plevral sıvı,12'sinde (%24) hemidiafragma elevasyonu ve 7'sinde (%14) parankim infiltrasyonu saptandı.

Çalı maya alınan PTE'li hastaların 13'ünde (%26) alt extremite doppler USG'de akut DVT tespit edildi. Trombüs DVT'li hastaların 3'ünde popliteal, 2'sinde safen ve 8'inde ise deği ik venlerde tespit edildi.

EKO incelemesinde 24 hastanın EKO bulguları normal de erlendirilirken anormal EKO bulguları olan 26 (%52) hastada en sık izlenen patolojik bulgular; sağ ventrikül dilatasyonu (%52), inspirasyonda VC çapının >10 mm olması (%38), triküspid regurjitasyon velositesinin>2,5 m/sn olması (%36) ve interventriküler septumda paradoksal hareket (%28) idi.

Çalı maya alınan 50 hastanın 26'sında (%52) ekoardiyoğrafik olarak RVD tespit edildi. RVD tespit edilen hastaların EKO bulguları tablo 8'de sunulmu tur.

**Tablo 8.** Çalı maya alınan RVD (+) hastaların EKO bulguları

Hastalar	RV çapı(mm)	VC çapı(mm)	Trikuspit velositesi(m/sn)	Semiparadoksal hareket
1	40	29	3,46	-
2	39	24	3,28	-
3	37	17	2,81	+
4	31	14	2,40	+
5	37	26	3,36	+
6	32	10	2,34	-
7	39	20	3,12	-
8	31	9	1,79	-
9	32	9	2,53	+
10	35	20	3,61	+
11	40	26	3,66	+
12	36	8	1,93	+
13	41	27	3,54	+
14	31	13	2,86	-
15	36	24	2,94	-
16	33	19	3,10	+
17	32	9	1,83	+
18	37	21	3,51	+
19	31	8	2,22	+
20	34	16	3,00	-
21	33	18	3,4	-
22	31	15	1,98	-
23	31	18	2,8	-
24	36	8	3,29	+
25	42	26	3,57	-
26	38	16	2,72	-

Çalı maya alınan 50 hastanın 26'sında (%52) EKO ile RVD saptandı. Hastaların 22'sinde (%44) BNP ve 5'inde (%10) cTnI yüksek tespit edildi. BNP düzeyi RVD (+) hastaların %73'ünde ve RVD (-) hastaların %12'sinde, cTnI düzeyi ise RVD (+) hastaların %11'inde ve RVD (-) hastaların %8'inde yüksek saptandı. BNP düzeyleri RVD (+) grupta, RVD (-) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. RVD (+) grubunda anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). RVD (-) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldı. RVD (-) grubunda ise BNP seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Grupların cTnI seviyeleri karşılaştırıldı. 3 grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalı maya alınan hastaların ve kontrol grubunun kardiyak biyomarkır düzeyleri tablo 9'da sunulmu tur.

RVD (+) hastalar ile RVD (-) hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Grupların verileri tablo 10'da sunulmu tur.

RVD'yi tanımlamada BNP ve cTnI'nın sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri tablo 11'de sunulmu tur.

**Tablo 9.** Çalı maya alınan hastaların ve kontrol grubunun kardiyak biyomarkır düzeyleri

Parametre	RVD (+) (n=26)	RVD (-) (n=24)	Kontrol (n=19)
BNP (pg/ml)	215,82±199,87*	36,32±32,16	30,36±30,78
cTnI (ng/ml)	0,26±0,16	0,19±0,23	0,20±0,00

\*RVD (-) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.  $p<0.001$

RVD(+) ve RVD(-) hastalarda BNP seviyeleri ile RVD varlığını gösteren parametreler karşılaştırıldı. Serum BNP seviyeleri ile sağ ventrikül çapı, inspirasyonda ölçülen VC çapı ve triküspit velositesi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla  $r=0.796$ ,  $r=0.776$ ,  $r=0.685$ , tümü için  $p<0.001$ ). Serum cTnI seviyeleri ile sağ ventrikül çapı, inspirasyonda ölçülen VC çapı ve triküspit velositesi arasında da benzer korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.556$ ,  $r=0.397$ ,  $r=0.396$ , tümü için  $p<0.05$ ).

**Tablo 10.** Çalı maya alınan RVD (+) ve RVD (-) hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları

Parametre	RVD (+) (n=26)	RVD (-) (n=24)	p
Sistolik TA (mmHg)	108,84±12,75	122,70±19,83	AD
Diastolik TA (mmHg)	65,76±9,45	71,66±7,61	AD
Nabız ( /dk)	95,46±20,41	100,20±13,81	AD
pH	7,45±0,61	7,46±0,04	AD
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	31,75±6,41	32,19±6,53	AD
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	56,33±13,46	58,60±13,11	AD
SaO <sub>2</sub> (%)	87,22±7,69	83,15±19,62	AD

AD= anlamlı de il

**Tablo 11.** RVD'yi tanımlamada BNP ve cTnI'nın sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif de erleri

Parametre	Sensitivite	Spesifite	Pozitif prediktif de er	Negatif prediktif de er
BNP (pg/ml)	%73	%88	%86	%77
cTnI (ng/ml)	%12	%91	%60	%51



#### 4. TARTI MA

Çalı maya alınan hastaların %60'ının kadın oldu u ve tüm olguların %88'inin 40 ya üstünde oldu u saptanmı tır. Yapılan çalı malarda PTE olu umunun orta ve ileri ya larda daha baskın oldu u bildirilmi tir (84,85). Stein ve arkada larının yaptıkları çalı mada PTE sıklı ının ya la ili kili olarak do rusal arttı ı ve 50 ya ın üzerindeki kadınlarda daha sık gö rüldü ü saptanmı tır (86).

PTE'li hastalardan daha önce kardiyopulmoner problemi bulunmayanlarda en sık rastlanan semptom ve bulgunun dispne ve takipne oldu u bildirilmi tir (21). Özsü ve arkada larının yaptı ı çalı mada hastaların %73.5'inde dispne ve %59.2'sinde gö üs a rısı saptanmı tır (87). Bizim çalı mamızda ise en sık gö üs a rısı (%84) ve dispne (%76) tespit edilmi tir.

PTE için DVT dı nda en sık rastlana n predispozan faktörün kırık ve cerrahi sonrası immobilizasyon oldu u bildirilmi tir (11). Çalı mamızda ise en sık görülen risk faktörünün malignite (%32) oldu u saptanmı tır.

PTE'de arter kan gazı de erleri normal olabilece i gibi hipoksemi, hipokapni, respiratuar alkaloz ve P(A-a)O<sub>2</sub> artı ı saptanabilir. PTE'li olguların %80'inin hipoksemik oldu u bildirilmi tir (88). Çalı mamızda hastaların %12'sinde normal AKG de erleri saptanırken, %88'inde hipoksemi, %66'sında hipokapni, %52'sinde respiratuar alkaloz tespit edilmi tir.

EKG bulguları PTE tanısı için nonspesifiktir, ancak AMI ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlıdır. PTE'li olguların %70'inde EKG bulgularının normal oldu unu bildiren bir çalı mada en sık rastlanan patolojik bulguların ise sinüs ta ikardisi, S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni, T inversiyonu ve atrial fibrilasyon oldu u bildirilmi tir (89). Çalı mamızda hastaların %24'ünde patolojik EKG bulgusuna rastlanmazken, en sık tespit edilen patolojik bulguların sinüs ta ikardisi (%38), S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni (%30), V<sub>1</sub>-4'de T negatifli i (%16) ve sa dal blo u (%12) oldu u saptanmı tır.

PTE'li olgularda DGR bulguları normal olabilir. Hatta ileri derecede semptomatik PTE'li olgularda bile grafide herhangi bir patolojik bulgu izlenmeyebilir (90). Yapılan çalı malarda normal DGR oranı %14-16 arasında de i en oranlarda

bildirilmektedir (87,91). Bizim çalı mamızda hastaların %18'inin DGR'lerinde patolojik bulgu saptanmamı tır. Erbaycu ve arkadaşlarının yaptı ı çalı mada en sık görülen patolojik bulguların parankimal infiltrasyon (%44.9) plevral sıvı (%24.5) ve hemidiyafragma yüksekli i (%16.3) oldu u bildirilmi tir (91). Çalı mamızda ise sıklık sırasına göre; pulmoner arter çapında geni leme (%42), plevral sıvı (%26), hemidiyafragma yüksekli i (%24) ve parankim infiltrasyonu (%14) saptanmı tır.

Spiral toraks BT vasküler de i iklikler yanında parankimal de i iklikleride göstermesi nedeniyle di er görüntüleme yöntemlerine üstünlük sa lamaktadır. BT bulguları arasında PTE'yi destekleyen en güvenilir bulgunun lümen içi dolma defekti oldu u bilinmektedir (26). Bir çalı mada spiral toraks BT'de trombüsün en sık pulmoner arterin ilk dallanmasında (%69.2) daha sonra ana pulmoner arterlerde (%38.5) ve pulmoner arterin ikinci dallanmasında (%5.1) oldu u tespit edilmi tir (91). Çalı mamızda hastaların %62'sinde ana pulmoner arterlerden birinde, %22'sinde her iki ana pulmoner arterde ve yine %22'sinde segmenter dallarda hipodens dolum defekti saptanmı tır. Sık izlenen di er patolojik bulguların, parankim infiltrasyonu (%20) ve plevral sıvı (%30) oldu u belirlenmi tir.

PTE'de extremitelerde doppler USG incelemesi ile DVT tespit oranı %15-46 olarak bildirilmektedir (92,93). Girard ve arkadaşlarının yaptıkları çalı mada hastaların %82'sinde DVT tespit edilmi tir (94). Bizim çalı mamızda ise hastaların %26'sında DVT saptanmı tır.

PTE, nefes darlı ından hemodinamik oka kadar de i en klinik tablolara neden olan mortalite ve morbiditesi yüksek önemli bir klinik sorundur. Akut PTE nedeniyle kaybedilen hastalarda en önemli ölüm nedeni RVD'dir (95). Akut PTE'de pulmoner vasküler yata ın azalması ve trombüsten kaynaklanan nörohümorale etkiler sonucunda olu an bronkokonstrüksiyon ile hipoksi geli ir. Meydana gelen hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyon olu turarak ani pulmoner arter basınç artı na neden olur. Ani yükselen pulmoner arter basıncı ise sa ventrikül afterload'unda artı , sa ventrikülde dilatasyon ve ardından sa ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlanır.

Çalı mamızda 50 PTE'li hastanın 26'sında RVD tespit edilmi tir. Benzer ekilde, Riberio ve arkadaşları 126 hasta ile yaptıkları çalı mada hastaların %55'inde

ılımlı ya da iddetli RVD tespit etmi lerdir (96). Masif PTE'li hastaları da kapsayan 209 hasta ile yapılan bir çalı mada ise hastaların 65'inde (%31) normal sistemik arteryel kan basıncıyla birlikte EKO'da RVD izlenmi tir (28). Yapılan di er çalı malarda %28-68 arasında de i en oranlarda RVD tespit edildi i bildirilmi tir (97,100). Çalı malar içerisinde en yüksek RVD oranını bildiren Come olmu tur. Bu çalı mada olguların %80'inde sa ventrikül dilatasyonu ve hipokinezisi ile uyumlu EKO bulguları saptanmı tır (101).

PTE tanısında EKO'nun rutin kullanımı önerilmese de PTE tanısı alan hastalarda klinik riskin belirlenmesi ve prognozun tayini için faydalı oldu u belirtilmektedir (102). Özellikle masif PTE'de RVD'yi göstermede son derece önemli oldu u bilinmekle birlikte Wolde ve arkadaş ları RV fonksiyonlarını de erlendirmede EKO kriterlerinin heterojen oldu unu belirtmektedirler (103). EKO ile tespit edilen RVD için farklı tanımlamalar kullanılmı tır; sadece RV hipokinezisini RVD olarak kabul edenlerin yanı sıra RV geni lemesini ya da interventriküler septum diskinezisini RVD olarak kabul edenler de vardır (104,108). Konstantinides ve arkadaş ları ise RVD'yi VC 'nin inspirasyonda kollabe olmaması olarak tanımlamı lardır (109). Çalı mamızda RVD'yi tanımlamada RV geni lemesi, inspirasyonda VC çapının >10 mm olması, triküspit velositesinin >2.5 m/sn olması ve interventriküler septumda paradoksal hareket varlı ı kullanılmı tır.

EKO'nun 24 saat uygulanabilirli i sınırlı ve maliyeti yüksektir. Obez hastalarda, pozisyon verilemeyen yatalak ve yo un bakım hastalarında görüntü kalitesi kötüdür (104). Bu nedenle submasif PTE'de hem EKO'ya alternatif olabilecek hem de RV hasarı veya disfonksiyonunu teyid edebilen ek prosedü rlere ihtiyaç vardır. Son çalı malar kardiyak biyomarkırlar (cTnI, BNP) ile RVD'nin tespit edilebilece ini öne sürmektedir (110, 111).

Bir nörohormon olan BNP'nin majör kayna ı ventriküler miyositlerdir. Bu nedenle BNP'deki artı lar ventriküler yapı ve fonksiyonlardaki bozuklukları yansıtabilir. BNP salınımı için asıl uyarıcı ise RV yüklenmesine ba lı geli en duvar gerginli idir (112). Son zamanlarda yapılan çalı malar PTE'li hastalarda artmı BNP

düzeşinin RVD'yi göstermede yüksek bir prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (81,113,114). Kucher ve arkadaşları masif PTE'li hastalarında aldıkları 73 hasta ile yaptıkları çalışmaları BNP'nin cut off değerini 90 pg/ml kabul etmişler ve RVD (+) 33 hastanın 29'unda (%88) BNP seviyesini yüksek bulmuşlardır (115). Pascu ve arkadaşları masif PTE'li hastaları da dahil ettikleri 40 hasta ile yaptıkları çalışmada BNP düzeyini RVD (+) olan hastaların %71'inde yüksek, RVD (-) hastaların ise sadece %8'inde yüksek saptamışlardır (116). Pascu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 70 PTE'li hastanın %34'ünde RVD tespit edilmiş, BNP değerleri RVD (+) hastalarda RVD (-) hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (117). Pieralli ve arkadaşları, hemodinamisi stabil 61 PTE'li hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %57'sinde EKO ile RVD tespit etmişler ve BNP seviyesinin yüksekliği ile RVD prevalansının arttığını saptamışlardır (111). Tulevski ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 16 PTE'li hasta ve 12 kişilik kontrol grubununun BNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre PTE'li hastalarda BNP değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada BNP seviyesinin RVD (+) hastalarda RVD (-) hastalara göre de anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (118). Yordan ve arkadaşlarının 40 PTE'li hasta ile yaptıkları çalışmada 19 submasif ve 5 masif olmak üzere 24 PTE'li hastada EKO ile RVD tespit edilmiş, RVD (+) hastalarda BNP düzeyi RVD (-) hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (119). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmaları BNP'nin PTE'li hastalarda tedavinin etkinliğini de değerlendirmekte de kullanılabileceğini belirtmişlerdir (120). Kruger ve arkadaşları 50 hasta ile yaptıkları çalışmada BNP'nin cut off değerini 90 pg/ml kabul ettikleri çalışmaları BNP düzeyini RVD (+) hastaların %64'ünde ve RVD (-) hastaların ise sadece %6'sında yüksek bulmuşlar ve yüksek BNP düzeyi ile RVD'nin tespit edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (81). Bizim submasif 50 PTE'li hasta ile yaptığımız çalışmamızda ise BNP için cut-off değeri 100 pg/ml alınmış ve hastaların 22'sinde (%44) BNP seviyesi yüksek saptanmıştır. BNP düzeyi RVD (+) hastaların %73'ünde yüksek bulunurken RVD (-) hastaların ise sadece %12'sinde yüksek tespit edilmiştir.

Akut PTE'de RV duvar stresindeki artı , sa koroner arterde kompresyona neden olmakta, bu durum subendokardiyal iskemiye ve sa ventrikülün mikroinfarktüsüne yol açmakta, böylece cTn'lerde artı görülmektedir (121). cTn'ler myokardial hücre hasarının ve mikroskobik nekrozun en duyarlı belirteçleridir. Pacouret ve arkadaşları masif PTE'li hastalarla yaptıkları çalışmaları 29 hastanın 2'sinde (%7) cTnI seviyesini yüksek bulmuşlardır (122). cTnI cut-off de erinin 0.4 ng/ml kabul edildiği bir çalışmada PTE'li 24 hastanın %21'inde cTnI yüksek tespit edilmiştir (123). Aynı araştırmacının 458 submasif PTE'li hasta ile yaptığı di er bir çalışmada hastaların %13,5'inde cTnI düzeyi 0,5 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur (124). Kucher ve arkadaşları 91 PTE'li hasta ile yaptıkları çalışmaları hastaların %31'inde cTnI seviyesini 0,06 ng/ml'nin üzerinde tespit etmişlerdir (125). Di er bir çalışmaları ise hastaların %30'unda cTnI düzeyini 0.1 ng/ml'nin üzerinde bulmuşlardır (99). Jimenez ve arkadaşları cTnI'nın cut-off de erini 0.1 ng/ml kabul ettikleri çalışmaları hemodinamisi stabil 318 PTE'li hastanın 102'sinde (%32) cTnI'yı yüksek saptamışlardır (126). Bizim çalışmamızda ise, cut-off de eri 0,42 ng/ml olarak alınmış ve yüksek cTnI seviyesi 50 hastanın 5'inde (%10) bulunmuştur.

PTE tanısı konulan hastalarda cTnI de erinin yüksek tespit edilmesi majör bir PTE açısından uyarıcı olabilir ve sa ventrikül dilatasyonu veya disfonksiyonu açısından bilgi verebilir. Bununla beraber cTnI hemodinamisi stabil hastalar da da RVD ile ilgili olarak tespit edilebilir (54) ve artmış cTnI seviyesi RVD'nin erken ve güvenilir bir göstergesi olabilir (127). Konstantines ve arkadaşları masif PTE'li hastalarında kapsayan 106 PTE'li hasta ile yaptıkları çalışmaları sonucunda cTnI ile RVD arasında anlamlı bir ilişki olduğu kanısına varmışlardır (128). Amorim ve arkadaşları tarafından yapılan, cTnI'nın cut-off de erinin 0.1 ng/ml olarak kabul edildiği masif PTE'li hastaların da dahil edildiği bir çalışmada cTnI yüksekliği RVD (+) hastaların %83,3'ünde ve RVD (-) hastaların sadece %35'inde yüksek bulunmuştur (129). Mehta ve arkadaşları yaptıkları çalışmaları, RVD'yi cTnI düzeyi normal bulunan hastaların %15'inde tespit ederken, cTnI düzeyi yüksek (>0,4 ng/ml) olan hastaların %67'sinde saptamışlardır (79). Hemodinamisi stabil 57 PTE'li hastanın dahil edildiği

bir çalı mada cTnI yksekl i RVD (+) hastaların 12'sinde (%66) ve RVD(-) olan hastaların ise sadece 4'ünde (%26) tesbit edilmi tir (130). Hsu ve arkada ları 110 hasta ile yaptıkları çalı mada cTnI cut off de erini 0,4 ng/ml almı lar, hastaların %32'de cTnI yksekl i ile RVD'yi birlikte tespit etmi ler ve iki parametrenin açıkça ili kili oldu unu belirtmi lerdir (131). Scridon ve arkada larının cTnI cut of de erini 0.1 ng/ml kabul ederek yaptıkları çalı mada da RVD ile yüksek cTnI birlikteli i hastaların %32'sinde saptanmı tır (132). Meyer ve arkada larının masif PTE'li hastaları da kapsayan 36 hasta ile yaptıkları çalı malarında, cTnI'nın cut off de eri 0.15 ng/ml alınmı , RVD (+) hastaların %63'ünde ve RVD (-) olan hastaların %28'inde cTnI düzeyi yüksek bulunmu tur (133). cTnI cut off de erinin 0.42 ng/ml alındı ı çalı mamızda ise yüksek cTnI seviyesi RVD (+) hastaların %11'inde ve RVD (-) hastaların %8'inde saptanmı tır.

Enea ve arkada larının 26 hasta ile yaptıkları çalı malarında BNP ve cTnI düzeylerinin masif PTE ve nonmasif PTE+ RVD (+) hastalarda, nonmasif PTE'li ve RVD (-) hastalara göre anlamlı yüksek oldu u, masif PTE ve nonmasif PTE'li ve RVD (+) hastalar arasında ise anlamlı bir fark olmadı ı tespit edilmi tir (134).

Logeart ve arkada ları 67 submasif PTE'li hasta ile yaptıkları çalı malarında hastaların %53'ünde RVD tespit etmi lerdir. BNP düzeyini bu hastalarda RVD (-) hastalara göre anlamlı yüksek bulmu lardır. Ayrıca BNP<100 pg/ml ve cTnI<0,1 ng/ml düzeyinde RVD için negatif prediktif de erin %100, di er taraftan BNP>100 pg/ml ve cTnI>0,1 ng/ml kombinasyonu durumunda pozitif prediktif de erin %80 oldu unu bildirmi lerdir (135).

imdiye kadar bildirilen ve PTE ile kardiyak biyomarker arasındaki ili kiyi de erlendiren çalı maların bazılarında (133,135) KAH dı lanmamı ken, bizim çalı mamızda KAH'lı hastalar çalı maya alınmamı tır. Yine alı maların bir kısmı masif PTE'li hastaları kapsıyorken (127,129,134), bizim çalı mamıza sadece submasif hastalar alınmı tır. Bu da daha önceki çalı malar için en önemli sınırlayıcı özelliktir.

Sonuç olarak, artmış BNP düzeyinin RVD için bir belirteç olabileceği, BNP seviyesi yüksek hastaların yakından takip edilmesi gerektiği ve trombolitik tedavi açısından değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Ancak PTE'li hastaların hem prognoz tayininde hem de trombolitik tedavi kararını vermede kullanılacak kardiyak biyomarkerlerin belirli bir cut-off değerinin tespit edilmesi amacı ile tedavi stratejilerini de içeren çok merkezli geniş hasta serilerini kapsayacak randomize çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

## 5. KAYNAKLAR

- 1-Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Ekim N, Türkta H (ed). Gö üs Hastalıkları Acilleri. Ankara :Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000; 247-265.
- 2-Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolizm: review. N Engl J Med 1992; 326:1240-1245.
- 3-Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the insidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolizm. A 25-year population-based study. Arch Inter Med 1998; 158:585-593.
- 4-British Thoracic Society. Standarts of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolizm: A practical approach. Thorax 1997; 52: 1-24.
- 5-Adoh A, Moncany G, Bogui-Ferron A, Bertrand E. Etude de 115 case de maladies trombo-embolizm North African a Abidjan. Cardiologie Tropicale 1989; 15:91-96.
- 6-Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. Prospective investigation of pulmonary embolizm in women and men. JAMA 1992; 268:1689-1696.
- 7- Greets WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolizm after major trauma. N Engl J Med 1994; 331: 1601-1606.
- 8-Siddique RM, Siddique MT, Connors AF Jr, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolizm in the elderly. Arch Intern Med 1996; 156:2343-2347.



9-T.C. Sağlık Bakanlığı Hastalık istatistikleri 1964-1994, Yayın No: 584, Ankara, 1996; 109.

10-Mandelli V, Schmid C, Zongo C, Morpurgo M. False negatives and false positives in acute pulmonary embolism: a clinical postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205-210.

11-Ercüment E. Akci er tromboembolisi. Özyardımcı N (ed). Nonspesifik Akci er Hastalıkları Cilt II. Bursa: UÜ Basımevi, 1999: 1011-1025.

12- Marin F, Roldan V, Lip GYH. Fibrinolytic function and atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2003;109:233 -240.

13-Riedel M. Pulmonary embolic disease. *Respiratory Medicine*. 3rd (ed). London: Saunders 2003: 1712-1758.

14-Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, Minar E, Watzke HH. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. *Comprehensive respiratory medicine*. Philadelphia: Mosby, 1999: 1-12.

15-Metinta M. Pulmoner tromboembolide akci erde geli en patofizyolojik de i iklikler. Metinta M (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eski ehir: ASD Toraks Yayınları 2001: 65-72.

16-Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with an antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822-826.

17-Öngen G. Akci er embolisi. Erk M (ed). Gö üs Hastalıkları. stanbul: Cerrahpa a Tıp Fakültesi Yayınları 2001: 551-579.

18-Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, Guintini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. Chest 1995; 107: 21 -24.

19-Christopher J, Langan CJ, Weingart S. New diagnostic and treatment modalities for pulmonary embolism: one path through the confusion . MT Sinai J Med 2006; 73(2): 528-541.

20-The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753 –2759.

21-Arseven O. Pulmoner tromboemboli’de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metinta M (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları 2001: 95-110.

22-Dunn KL, Wolf JP, Dorfmann DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-Dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. J A Coll Cardiol 2002; 40: 1475-1478.

23-Arseven O. Venöz tromboembolizm. Türk Toraks Derneği VI. kış okulu Ders notları İzmir: 2007: 160.

24-Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002; 162: 747-756.

- 25-Qaseem A. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med* 2007; 5:57-62.
- 26-Kılıçkap M. Pulmoner Tromboemboli'de Ekokardiyografi. ahin A (ed). *Venöz Tromboembolide Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005: 97-111.
- 27-Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 35: 22-27.
- 28-Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-2822.
- 29-Comess K, Derook F, Russel M, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med* 2000; 109: 351-356.
- 30-Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003; 24(1): 29-38.
- 31-Arseven O. Venöz tromboembolizm. *Türk Toraks Derneği VI. kı okulu Ders notları: zmir* 2007: 161-162.
- 32-Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-636.

- 33-Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF. Subsegment pulmonary emboli: Improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT: Radiology 2002; 222: 483-490.
- 34-Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. Radiology 2003; 227: 455-460.
- 35-Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006; 354: 2317-2327.
- 36-Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tanver RD, Williams MD, Shah H, et al. Suspected Acute Pulmonary Embolism: Evaluation with Multi-Detector Row CT versus Digital Subtraction Pulmonary Arteriography. Radiology 2004; 233: 806-815.
- 37- Ekim N. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği II. Mesleki gelişim kursu ders notları: Nevşehir: 2005:212-224
- 38-Oudkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers Kuyper EMM, Bongaerts AH, Berghout A. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. Lancet 2002; 359(9318): 1643-1647.
- 39-Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. J Nucl Med 1995; 36: 2380-2387.
- 40-Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA, Finck EJ, Pentecost M, McGehee WG, Garnic JD. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. AJR Am Roentgenol 1987; 149: 469-471.

41-Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Vreim CE, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.

42-Kaya T. Pulmoner tromboemboli tanısında anjiyografi. Metinta M (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eski ehir: ASD Toraks Yayınları 2001: 129-135.

43-Arseven O. Venöz Tromboembolizm. Özlü T (ed). Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ankara, Poyraz Tıbbi Yayıncılık 2008: 341-356.

44-Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001: 86-475-487.

45-Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. Türk Toraks Derneği V. Kış okulu ders notları. İzmir: 2006: 259-269.

46- Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.

47-Ouzülgen K, Ekim N, Cemri M, Çengel A, Demirel K, Haberoğlu MA, Kitapçı M. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 31-34.

48-Metinta M. Pulmoner emboli'de idame antikoagülan tedavisi ve süresi. Metinta M (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eski ehir: ASD Toraks Yayınları 2001: 171-172.

49-Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. Clinics in Chest Medicine 1995; 16(2) : 307-320.

50-Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003; 24: 73-91.

51-Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. Clinics in Chest Medicine 1995; 16:321-328.

52-Carlos DC. Pulmonary embolectomy; a review. Can J Surg 1985; 28: 111-115.

53-Thery C, Aseman P, Amrouni N, Becoquart J, Pruvost P, Lesenne M, Legghe R, Marache P. Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. Eur Heart J 1990; 11: 334-341.

54-Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) . Lancet 1999; 353:1386-1389.

55-Akkoçlu A. Destek tedavisi ve prognoz. Metinta M (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eski ehir: ASD Toraks Yayınları 2001: 139-158.

56-Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded Ann Intern Med 2005; 142:786-791.

57-Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.

58-Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146: 446-452.

59-Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:478-485.

60-Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression. *Intensive Care Med* 2001; 27: 959-961.

61-Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 965-969.

62-Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, Scott AG, Hart HH, Armstrong GP. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J* 2002; 32: 520-525.

63-Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 439-441.

64-Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ, Goldstein SA, Apple S, Canos DA, et al. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2003; 92: 88-90.

65-Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-838.

66-Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florcczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.

67-Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, Girou E, Le Toumelin P, Cracco C, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003; 29: 584-589.

68-Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-2945.

69-Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065-2071.

70-Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.



71-Nathalie V, Agnes G, Laurence B. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 437 -444.

72-Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-588.

73-Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 193-197.

74-Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left-ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2605-2609.

75-Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans -Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134: 442-450.

76-De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316 -322.

77-Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001; 22: 1527-1560.

78-Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.

79-Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-825.

80-Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004; 93: 263-264.

81-Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-65.

82-Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiograph and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200: 699-706.

83-Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1651-1656.

84-Janke RM, McGovern PG, Folsom AR: Mortality, hospital discharges, and case fatality for pulmonary embolism in the Twin Cities: 1980-1995. *J Clin Epidemiol* 2000;53:103-109.

85-Siddique RM, Siddique MI, Rimm AA. Trends in pulmonary embolism mortality in the US elderly population: 1984 through 1991. *Am J Public Health* 1998; 88: 478 -480.

86-Stein PD, Hsiu Ling H, Afzal A. Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a General Hospital. *Chest* 1999; 116: 909 -913.

87-Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner tromboemboli: Ba vuru klini i ve radyografik özelliklerin kar ıla tırılması. *Akci er Ar ivi* 2006; 7: 6-10.

88-Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, Mathieu D. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 829-836.

89-Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, Ege E, Gözü RO, Uzaslan EK. Pulmoner emboliye retrospektif bakı . *Akci er Ar ivi* 2001; 2: 79-84.

90-Lange S, Waldh G. *Radiology of chest diseases*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme 1998:192-194.

91-Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırkdokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif de erlendirilmesi. *zmir Gö üs Hastanesi Dergisi* 2004; 3: 113-118.

92-Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: When is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.

93-Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızılcın Ö, Günen H, Gülba G. Altmı üç pulmoner emboli olgusunun retrospektif de erlendirilm esi. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 15-21.

94-Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. Hight prevalence of detectable deep venous thrombosis in patient with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-908.

95-Tapson VF. Pulmonary embolism new diagnostic approaches. *N Engl J Med* 1997; 336: 1449-1461.

96-Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479-487.

97-Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patient with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312-313.

98-Zhu Ling, Yang Yuan-hua, Wu Ya-feng, Zhai Zhen-guo, Wang Chen. National Project of the Diagnosis, Treatment Strategies for Pulmonary Thromboembolism investigators. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chin Med J* 20 07; 120: 17-21.

99-Kucher N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. *Vasc Med* 2005; 10: 251-256.

100-Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008; 121: 617-624.

101-Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101 : 151-162.

102-Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.

103-Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-1689.

104-Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–511.

105-Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defect in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371-1375.

106-Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilatation: result from a 128 patient monocenter registry. *Chest* 2001; 120: 120-125.

107-Sukhija R, Aronow WS, Lee J, Kakar P, Mclung JA, Levy JA, Beklin RN. Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 695-696.

108-Leacche M, Unic D, Golhaber SZ, Rawn J, Aranki S, Couper G, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: result in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-1023.

109-Konstantinides S, Giebel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150.

110-Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 82-84.

111-Pieralli F, Olivotto L, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-1390.

112-Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atrial and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2505-2515.

113-Kaczyrska A, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Pruszyk P. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2008; Jul 24. [Epub ahead of print]

114-Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008 Jul 15. [Epub ahead of print]

115-Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.

116-Pascu A, Radoi M, Coculescu M. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) increase is associated with acute right ventricular dysfunction in pulmonary embolism. *Acta Endocrinologica* 2005; 1: 393-410.

117-Pascu AM, Radoi M, Coculescu M. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels predict acute right ventricular dysfunction in pulmonary embolism –prospective study on 70 patients. *Endocrine Abstracts* 2007;14: 26-31.

118-Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, va Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-1196.

119-Yardan T, Altıntop L, Baydın A, Yılmaz O, Güven H. B -type natriüretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1177-1182

120-Altıntop L, Yardan T, Caner B, Fındık S, Yılmaz O. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment. *Resuscitation* 2005; 65: 225-229.

121-Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-BNP testing combined with echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.

122-Pacouret G, Schellenberg F, Hamel E, Charbonnier B, Mouray H. Troponin I in massive acute pulmonary embolism: results of a prospective series. *Presse Med* 1998; 27: 1627-1631.

123-Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 79-81.

124-Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, Büller H. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb and Haemost* 2005; 3: 508 - 513.

125-Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1651-1656.

126-Jimenez D, Diaz G, Molina J, Marti D, Del Rey J, Garcia-Rull S, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2008; 31: 847-853.

127-Horlander KT, Leeper KV. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 374-377.

128-Konstantinides S, Giebel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, Binder L. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.

129-Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, Araujo V, Macedo F. Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol* 2006; 25: 181-186.

130-Panukollu G, Khan IA, Gowda RM, Lakhanpal G, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Int J Cardiol* 2005; 99: 207-211.

131-Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Chung CM. Prognostic role of right ventricular dilatation and troponin I elevation in acute pulmonary embolism. *Int Heart J* 2006; 47: 775-781.

132-Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303-305.



133-Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-1636.

134-Enea I, Ceparano G, Mazzarella G, Di Sarno R, Cangiano G, Busino CA . Biohumoral markers and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: the answer to thrombolytic therapy. *Ital Heart J* 2004; 5: 29-35.

135-Logeart D, Lacuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartiere JM, Chavelas C, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007; 33: 286-292.

## 6. ÖZGEÇM

1975 yılında Gaziantep'te doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gaziantep'te tamamladım. 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2002 yılında mezun oldum. Eylül-Kasım 2002 tarihleri arasında Gaziantep ili Nizip ilçesi'ne bağlı Sekili Kasabası'nda pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve halen görevime devam etmekteyim.